中国体育科技
XXXX 年（第XX卷）第XX期
CHINA SPORT SCIENCE AND TECHNOLOGY
Vol.XX, No.XX, 1-9, XXXX

文章编号：1002-9826（XXXX）XX-0001-09
DOI：10. 16470/j. csst. 2021152

骨骼肌介导的运动神经保护效应：作用途径和分子机制

Skeletal Muscle Mediated Exercise-Induced Neuroprotective Effects：The Pathways and Molecular Mechanism

王少堃[1,2]，王世强[1,2,3*]，王一杰[1,2]，郭凯林[1,2]，胥祉涵[1,2]

WANG Shaokun[1,2]，WANG Shiqiang[1,2,3*]，WANG Yijie[1,2]，
GUO Kailin[1,2]，XU Zhihan[1,2]

摘　要：既往探讨运动神经保护效应生理机制的研究主要关注中枢神经系统的结构与功能对运动的适应性变化。近年来研究发现，骨骼肌在机体运动过程中能够通过多种途径从外周对中枢神经系统产生效益。以骨骼肌为外周靶点，结合运动干预的影响，全面总结骨骼肌介导运动神经保护效应的作用途径和分子机制，在此基础上梳理、总结出促进脑健康切实可行的运动干预策略。综述发现，运动时骨骼肌通过内分泌、能量代谢和抗炎等途径与大脑建立分子联系，是介导运动神经保护效应的主要作用途径；运动时骨骼肌能产生并分泌脑源性神经营养因子、鸢尾素、组织蛋白酶B、胰岛素样生长因子1、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子21、瘦素、脂联素等肌细胞因子，这些肌细胞因子以激素的形式作用于大脑，产生神经保护效应；运动时骨骼肌会产生大量能量代谢产物，其中乳酸和α-酮戊二酸能透过血脑屏障作用于大脑，产生神经保护效应；运动状态下的骨骼肌可作为抗炎器官为机体创造良好的抗炎环境，通过诱导外周抗炎效应，缓解神经炎症，产生神经保护效应。

关键词：骨骼肌；运动；神经保护效应；肌细胞因子；神经炎症

Abstract: Previous studies on the physiological mechanism of exercise-induced neuroprotective effects mainly focused on the adaptive changes of the structure and function of the central nervous system to exercise. In recent years, it has been found that skeletal muscle can benefit the central nervous system from the periphery through various ways. Taking skeletal muscle as the peripheral target, combining with the influence of exercise intervention, this study comprehensively summarized the pathways and molecular mechanism of the exercise-induced neuroprotective effects mediated by skeletal muscle, and combed and summarized the feasible exercise prescription for brain health. The results show that skeletal muscle can establish molecular connection with brain through endocrine pathway, energy metabolism pathway and anti-inflammation pathway during exercise, which are the main pathways to mediate exercise-induced neuroprotective effects; during exercise, skeletal muscle can produce and secrete myokines BDNF, irisin, CTSB, VEGF, IGF-1, FGF21, leptin, ADN, these myokines can act on the brain in the form of hormones to produce neuroprotective effects; skeletal muscle can produce a lot of energy metabolites, among which lactic acid and α-Ketoglutaric acid can penetrate the blood-brain barrier and then produce neuroprotective effects; skeletal muscle can be used as an anti-inflammatory organ to create a good anti-inflammatory environment for the body, alleviate neuroinflammation and produce neuroprotective effects by inducing peripheral anti-inflammatory effects.

Keywords: *skeletal muscle; exercise; neuroprotective effect; myokine; neuroinflammation*

中图分类号：G804.7　　**文献标识码**：A

基金项目：
中国博士后科学基金项目（2020T130489；2019M662736）；湖南省重点实验室开放课题（TZJK-202106）

第一作者简介：
王少堃（1996-），男，在读硕士研究生，主要研究方向为运动健康促进，E-mail：wangshaokun1114@163.com。

***通信作者简介**：
王世强（1987-），男，副教授，博士，硕士研究生导师，主要研究方向为运动健康促进，E-mail：suswsq@163.com。

作者单位：
1. 湖南工业大学 体育学院，湖南 株洲，412007；
2. 体质健康和运动健身湖南省重点实验室，湖南 株洲，412007；
3. 武汉体育学院，湖北 武汉，430079
1. Physical Education College，Hunan University of Technology，Zhuzhou 412007，China；
2. Hunan Key Laboratory of Physical Health and Sports Fitness, Zhuzhou 412007, China;
3. Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China.

运动作为一种简便易行的非药物干预手段，惠及大脑及机体的多个器官。骨骼肌是机体运动系统的动力部分，传统上仅被认为是一种效应器官，在神经-体液的双重调

节作用下通过收缩、牵拉骨骼带动肢体完成机体的动作执行。研究发现，骨骼肌还能够产生和分泌数百种生物活性分子，即肌细胞因子（myokines）。这些肌细胞因子以自分泌、旁分泌以及内分泌的方式，广泛参与调节机体的多种生理活动和病理过程（Kim et al.，2019）。肌细胞因子的发现，为探究骨骼肌与大脑之间的信息交流提供了重要基础。

由于受到血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）的保护，大脑是一个相对独立的器官。作为运动诱导神经保护效应的关键性机制，运动状态下的骨骼肌收缩如何从外周对大脑产生效益仍缺乏系统研究。许多研究证实了骨骼肌在运动刺激下会产生并分泌多种肌细胞因子，这些肌细胞因子进入血液循环后以激素形式发挥生物学功能，其可透过BBB作用于脑组织，产生促进神经发生、提高突触可塑性、增加脑血流量等一系列神经保护效应（Kim et al.，2019）。鉴于运动通过调控骨骼肌内分泌功能产生神经保护效应的机制，本研究探究运动时骨骼肌与大脑之间的其他分子联系，系统总结骨骼肌介导运动神经保护效应的作用途径和分子机制，从运动方式、运动强度和运动持续时间3个方面进一步探讨促进脑健康的运动干预策略，旨在为运动神经保护效应的应用提供理论基础，为神经系统疾病的运动疗法提供更多可能性。

1　运动通过骨骼肌内分泌途径产生神经保护效应

1.1　脑源性神经营养因子

脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）是神经营养因子家族的一员，除在神经系统广泛表达外，骨骼肌也可表达和分泌BDNF，是目前研究成果相对较多的肌细胞因子（Kim et al.，2019）。

BDNF与运动对神经系统疾病，如阿尔茨海默病（Alzheimer’s disease，AD）、帕金森病（Parkinson’s disease，PD）和亨廷顿病（Huntington’s disease，HD）等的保护作用密切相关（任可欣，2021）。成熟的BDNF能通过特异性结合位于神经细胞膜上的高亲和力酪氨酸激酶受体B（tyrosine kinase receptor B，Trk B），激活磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）及其下游的环磷腺苷效应元件结合蛋白（cAMP-response element binding protein，CREB）、磷脂酶Cγ（phospholipase Cγ，PLCγ）及其下游的蛋白激酶C（protein kinase C，PKC）等信号转导通路，促进神经元生长、存活和树突发育，增强突触可塑性，从而增强认知功能，提高学习记忆与情绪调控能力（Kowiański et al.，2018）。此外，BDNF通过结合低亲和力p75神经营养因子受体（p75 neurotrophin receptor，p75NTR）诱导神经元凋亡和树突萎缩，起到清除异常或突触可塑性受损的神经元的作用（Kowiański et al.，2018）。

运动可提高骨骼肌BDNF的表达量，提高幅度与运动强度呈正相关，同时可以改善中枢神经系统的功能（宗博艺 等，2019）。运动还能够提高海马BDNF的水平，促进海马细胞增殖，伴随海马体积增大，认知功能增强，可降低神经系统疾病的患病风险（Małczyńska et al.，2019）。由此推测，由于循环中完整的BDNF可以通过一种高容量、可饱和的转运系统透过BBB进入脑组织，骨骼肌来源的BDNF可能会对大脑产生效益（Małczyńska et al.，2019）。因此，尽管BDNF主要在大脑产生，但运动诱导的神经保护效应至少可以部分解释为骨骼肌源性BDNF的有益作用。

1.2　鸢尾素

鸢尾素（irisin）是2012年发现的一种肌细胞因子，它在过氧化物酶体增殖物激活受体-γ共激活因子-1α（peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α，PGC-1α）的调控下，由含III型纤连蛋白结构域蛋白5（fibronectin type III domain-containing protein 5，FNDC5）在合成后迅速被蛋白水解酶剪切修饰而成，随后分泌进入血液循环（Young et al.，2019）。作为运动敏感基因，正常生理状态下，骨骼肌PGC-1α表达水平较低，但当受到运动刺激时，PGC-1α的表达水平会迅速提高，同时显著提高FNDC5和鸢尾素的表达水平（Jodeiri Farshbaf et al.，2021）。

研究发现，鸢尾素在调节脑内BDNF的表达中发挥了重要作用。在海马体中，PGC-1α结合雌激素受体α后能上调FNDC5和BDNF的表达，敲除PGC-1α基因会使FNDC5和BDNF表达量均降低（Wrann et al.，2013）。在初级皮质神经元中，过表达FNDC5能使BDNF表达增加，若采用RNA干扰对FNDC5表达进行干扰，会引起BDNF表达下降（Wrann et al.，2013）。外周鸢尾素具有激活其他组织中PGC-1α基因的作用（Young et al.，2019）。因此，运动时骨骼肌产生的鸢尾素经血液循环透过BBB进入脑组织，能激活PGC-1α/FNDC5/BDNF通路，促进BDNF表达。

除了调节BNDF表达外，循环鸢尾素进入脑组织后，还参与维持神经元的功能稳态。鸢尾素通过激活信号转导和转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）通路诱导神经元增殖，促进海马神经发生（Moon et al.，2013）；通过激活Akt和细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases，ERK）1/2信号通路抑制炎症信号通路，减少大脑缺血情况下由氧化应激和炎症造成的神经元损伤（Li et al.，2017）。

研究发现，不同的运动强度会对外周鸢尾素水平产生不同的影响。在一次性急性跑台运动中，高强度运动（80%$\dot{V}O_{2max}$）可引起受试者外周鸢尾素水平升高，但低强度运动（40%$\dot{V}O_{2max}$）却不能使鸢尾素水平发生变化（Tsuchiya et al.，2014）。Löffler等（2015）指出，急性大强度的运动能引起血清鸢尾素水平迅速、短暂升高，而长期

的运动训练对血清鸢尾素水平没有显著影响。因此，一定的运动强度可能是调控骨骼肌鸢尾素表达进而产生运动神经保护效应的必要条件。

1.3 组织蛋白酶B

组织蛋白酶B（cathepsin B，CTSB）是一种蛋白水解酶。Moon等（2016）发现，CTSB是一种肌细胞因子，且与运动促进海马神经元的生长、存活以及空间记忆的形成密切相关。在Moon等（2016）的体外实验中，将腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）激动剂AICAR加入L6成肌细胞培养基中以模拟运动效果，发现培养液中CTSB水平升高；动物实验方面，运动可以诱导小鼠骨骼肌CTSB基因的表达，提高血浆的CTSB水平，同时增强海马BDNF的表达和神经发生，提高空间记忆能力。敲除了骨骼肌CTSB基因的小鼠在自愿运动后没有出现这种情况，并在被强迫游泳时表现出抑郁症状。当外周静脉注射重组CTSB至CTSB基因敲除小鼠体内15 min后，血液和脑组织中CTSB蛋白水平均明显提高，并引起BDNF mRNA和蛋白水平的提高；在人体实验中，运动可提升受试者外周CTSB水平，同时提高其记忆力。研究显示，运动时CTSB促进海马神经元存活和迁移、增强突触可塑性，是通过多功能蛋白P11依赖性机制上调海马BDNF和双皮质激素（doublecortin，DCX）表达实现的（Moon et al.，2016）。综上所述，运动可通过激活骨骼肌AMPK通路诱导CTSB表达，CTSB经血液循环透过BBB引起海马BDNF和DCX水平提高，产生促进神经发生、增强学习记忆等神经保护效应。

1.4 胰岛素样生长因子1

胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor 1，IGF-1）是胰岛素多肽家族的一员。IGF-1在调节神经系统的结构与功能中发挥关键作用，并与运动改善神经系统疾病患者的认知功能和学习记忆能力密切相关（Lewitt et al.，2019）。

运动能刺激骨骼肌产生并分泌IGF-1，提升循环IGF-1水平（Kim et al.，2019）。IGF-1水平的变化常伴有BDNF水平的变化，如1型糖尿病患者血清IGF-1和BDNF的基础水平均低于正常个体，高强度间歇运动则能同时提高循环IGF-1和脑组织BDNF的水平（Żebrowska et al.，2018）。通过颈动脉注射IGF-1会引起脑组织BDNF水平的提高，而IGF-1抗体或IGF-1受体拮抗剂的中和作用则会抑制由运动诱导的海马BDNF表达上调和神经元再生（于涛，2020）。研究显示，IGF-1能通过激活海马MAPK激酶（mitogen-activated protein kinase kinase，MEK）/ERK和PI3K/Akt通路诱导BDNF表达和神经元增殖、分化，以发挥神经保护作用（Yuan et al.，2015）。

1.5 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）是一种血管生成调节因子，在诱导血管内皮细胞增殖、迁移和存活，提高血管通透性，促进血管再生中发挥重要作用（Fournier et al.，2012）。运动能诱导骨骼肌产生和分泌VEGF，同时引起海马VEGF水平升高和神经元增殖。特异性敲除小鼠骨骼肌VEGF基因或用静脉注射携带嵌合型VEGFR1受体的腺相关病毒载体（adeno-associated virus，AAV）阻断循环VEGF的信号转导，会导致小鼠海马血流量减少，削弱运动对海马VEGF水平提高和神经发生的诱导作用（Lee et al.，2021；Rich et al.，2017）。VEGF可以通过与海马血管内皮细胞以及神经元前体细胞的受体胎肝激酶-1（fetal liver kinase-1，Flk-1）结合，激活MEK/ERK和PI3K/Akt等信号通路，调控血管内皮细胞增殖、分化、迁移和通透性的改变，促进大脑血管生成和神经发生（Fournier et al.，2012）。若抑制Flk-1的表达，会损害海马突触可塑性和情感、记忆的巩固（De Rossi et al.，2016）。

可见，骨骼肌源性VEGF是诱导大脑血管生成、促进神经元增殖和分化、提高突触可塑性的重要因子，是运动神经保护效应的关键介质。

1.6 成纤维细胞生长因子21

成纤维细胞生长因子21（fibroblast growth factor 21，FGF21）是机体代谢稳态的关键调节因子。骨骼肌可通过激活mTOR蛋白复合体1（mTOR complex 1，mTORC1）和Akt通路调控FGF21的表达，循环FGF21能透过BBB，结合位于下丘脑的受体FGFR1，使共受体β-Klotho与FGFR1发生二聚化和自磷酸化（Guridi et al.，2015），从而调节机体的交感神经活动和昼夜节律（Bookout et al.，2013）。若特异性敲除脑组织中的β-Klotho基因，FGF21则无法发挥上述生理作用（Bookout et al.，2013）。动物研究表明，FGF21在脑中能通过改善外周胰岛素敏感性、增强海马可塑性、恢复脑线粒体功能和减少神经元凋亡，增强胰岛素抵抗肥胖大鼠的认知能力（Sa-Nguanmoo et al.，2016）。

虽然抗阻训练和高强度间歇训练均能引起骨骼肌FGF21水平的显著提升（He et al.，2018），但有研究显示，除了运动刺激外，饥饿和胰岛素刺激也可上调骨骼肌FGF21的表达，在线粒体肌病小鼠模型中，骨骼肌FGF21的表达水平亦显示提高（Keipert et al.，2014）。因此，尽管骨骼肌源性FGF21能在中枢神经系统中发挥重要调节作用，但可能较多的是由除运动外的其他应激诱导的，未来需要进一步揭示运动如何通过调控骨骼肌FGF21的表达产生神经保护效应。

1.7 肌源性脂肪细胞因子

1.7.1 瘦素

瘦素（leptin）是一种多肽类激素，许多神经系统疾病的发病过程涉及瘦素的代谢异常（Guo et al.，2017；Watanabe et al.，2021）。运动可使骨骼肌产生瘦素，运动后循环瘦素的水平显著提升（田振军 等，2013）。中枢神经系统存

在大量瘦素受体，循环瘦素可通过BBB上的LepRa受体可饱和转运机制或者脑脊液进入中枢神经系统，与相应受体结合后参与大脑生理功能的调节（Schulz et al.，2010）。瘦素通过与位于下丘脑的受体LepRb结合，激活Janus酪氨酸激酶2（Janus family tyrosine kinases-2，JAK2）/STAT3、PI3K和ERK1/2通路，调控机体能量平衡和代谢稳态（彭瑾 等，2021）；与海马神经元上的受体结合，激活JAK2/STAT3和PI3K/Akt通路，促进神经祖细胞增殖和海马神经发生，调节突触功能，提高情绪调控和学习记忆能力（Garza et al.，2012）。瘦素还可通过激活AMPK和PGC/过氧化物酶体增殖活化受体（peroxisome proliferators-activated receptors，PPAR）通路，改善神经元线粒体功能，增强神经元存活，减少神经元凋亡（程瑾 等，2014）。

1.7.2 脂联素

脂联素（adiponectin，ADN）是一种生物活性多肽，参与了神经系统疾病的发病机制（张小曼 等，2012）。运动能够诱导骨骼肌产生ADN，ADN透过BBB进入脑组织后，通过与海马体上的受体ADNR1结合，激活ADNR1/AMPK通路，发挥促进神经元增殖和神经发生的作用（Yau et al.，2014）。ADN还能通过AMPK途径降低ROS水平以减少神经元凋亡，并促进脑血管内皮细胞产生一氧化氮，使脑血管发生扩张，提高脑血流量（Qiu et al.，2011）。ADN基因敲除会削弱运动对海马神经发生的诱导能力（Qiu et al.，2011）。

综上所述，瘦素和ADN与神经系统疾病密切相关。运动可刺激骨骼肌产生并分泌瘦素和ADN，瘦素和ADN进入脑组织后能发挥一系列神经保护作用，其有望成为治疗神经系统疾病的新靶点。

运动通过骨骼肌内分泌途径产生神经保护效应的机制如图1所示。

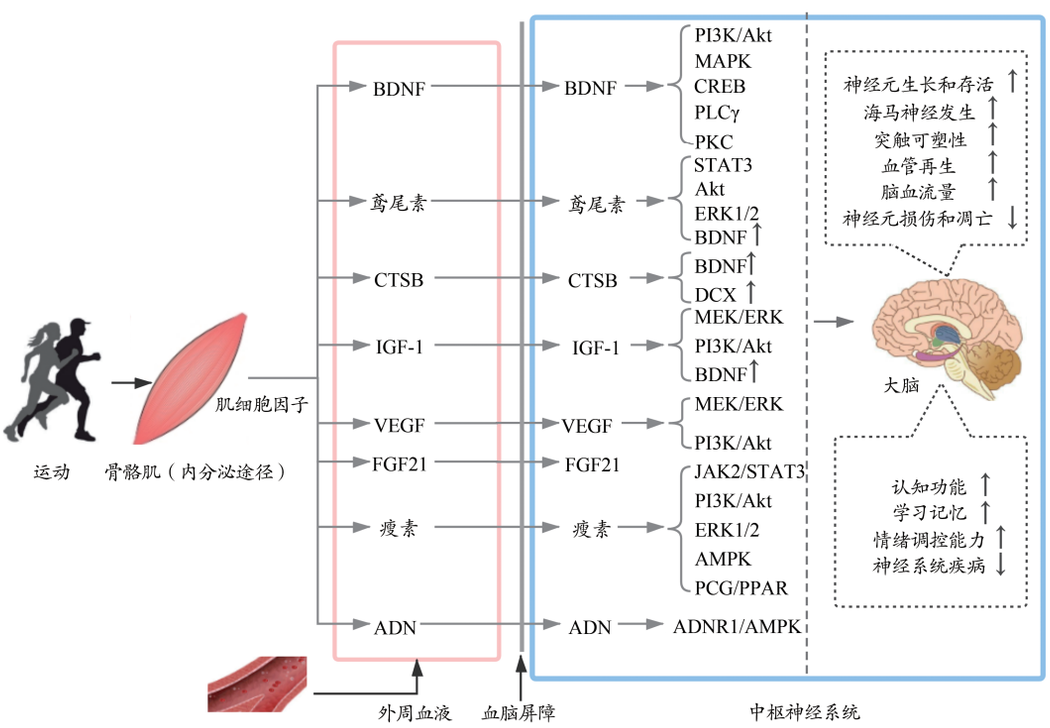

图1 运动通过骨骼肌内分泌途径产生神经保护效应

Figure 1. Exercise Induces Neuroprotective Effects through Skeletal Muscle Endocrine Pathway

2 运动通过骨骼肌能量代谢途径产生神经保护效应

2.1 乳酸

乳酸是常见的能量代谢产物，其可借助单羧酸转运蛋白（monocarboxylate transporters，MCTs）透过BBB进入脑组织（El Hayek et al.，2019），发挥以下神经保护作用：1）乳酸可激活神经元中的N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartic acid，NMDA）受体及其下游ERK信号通路，刺激突触可塑性相关基因的表达，促进长时程增强和记忆的形成（Yang et al.，2014）。2）乳酸可通过结合BBB上的羟基羧酸受体1（hydroxycarboxylic acid receptor 1，HCAR1）促进脑内VEGF的表达和血管再生，敲除了HCAR1基因的小鼠在运动后没有出现这种情况（Morland et al.，2017）。乳酸结合HCAR1后，还能抑制腺苷酸环化酶活性，降低海马cAMP水平，有助于缓解认知功能障碍（Morland et al.，2015）。3）乳酸可提高神经元BDNF的表达水平，增强认知功能。在El Hayek等（2019）的动物实验中，将乳酸注射至小鼠腹腔，会引起海马BDNF和Trk B水平的提高，同时增强小鼠的学习记忆能力。若用MCT抑制剂阻碍外周乳酸进入脑组织，运动后小鼠脑中BDNF的表达水平不会升高。进一步研究显示，乳酸对脑内BDNF的调控作用是通

过 NAD^+ 依赖的组蛋白去乙酰化酶沉默信息调节因子 1（sirtuin 1，SIRT1）介导的，运动和腹腔注射乳酸均可引起海马 SIRT1 表达增加，SIRT1 通过激活 PGC-1α/FNDC5/BDNF 通路来提高脑内 BDNF 的水平（Müller et al.，2020）。

综上所述，运动时骨骼肌通过无氧代谢产生的乳酸在进入血液循环后，可透过 BBB 作用于大脑，上调 BDNF 和 VEGF 的表达，从而增强神经可塑性，提高血管再生能力，改善认知功能。

2.2 α-酮戊二酸

α-酮戊二酸是一种能量代谢中间产物，运动时骨骼肌中的三羧酸循环和谷氨酸脱氨基反应均可产生大量的 α-酮戊二酸。α-酮戊二酸能通过调节 TET 蛋白的酶活性来影响中枢神经系统的结构与功能（Lio et al.，2019）。TET 蛋白是一类依赖于 α-酮戊二酸和二价铁离子起催化作用的双加氧酶，通过参与调节 DNA 甲基化和 DNA 去甲基化之间的动态平衡，在机体的生长、发育和衰老过程中发挥至关重要的作用。TET 可通过调控神经发育相关基因中 5-羟甲基胞嘧啶（5-hydroxymethylcytosine，5hmC）的含量来影响大脑的发育（Li et al.，2014）。TET 基因敲除的小鼠神经元活性基因失调，出现神经元凋亡和突触可塑性严重受损的情况（Rudenko et al.，2013）。TET 还能催化脑内 BDNF 基因启动子上的 5-甲基胞嘧啶（5-methylcytosine，5mC）生成 5hmC，引起 DNA 去甲基化，促使 BDNF 基因表达（Ambigapathy et al.，2015）。TET 基因缺失会导致海马神经元生成受到抑制，空间记忆和认知能力受损（Rudenko et al.，2013）。

TET 发挥作用的酶活性受到 α-酮戊二酸水平的影响（Lio et al.，2019）。运动可通过提高骨骼肌 α-酮戊二酸的水平增加 TET 活性，促进 BDNF 表达和海马神经发生，从而促进大脑发育，增强认知功能和学习记忆（Yuan et al.，2020）。

运动通过骨骼肌能量代谢途径产生神经保护效应的机制如图 2 所示。

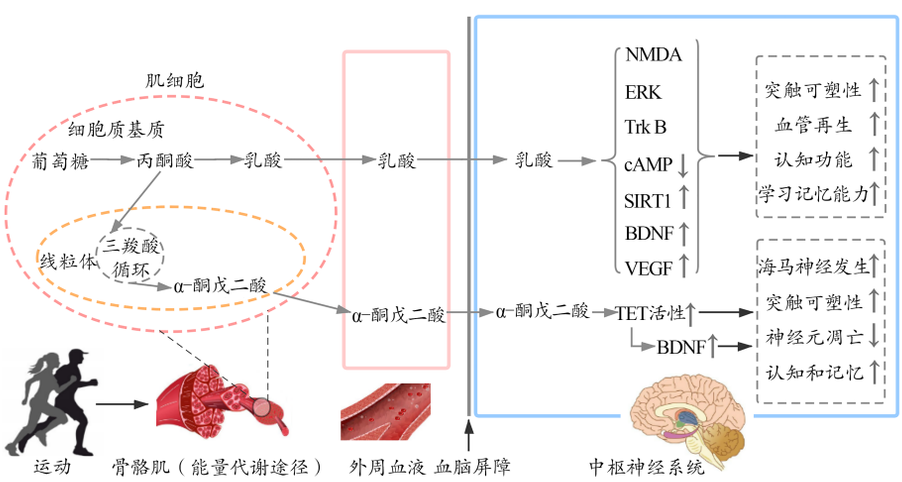

图 2　运动通过骨骼肌能量代谢途径产生神经保护效应

Figure 2.　Exercise Induces Neuroprotective Effects through Skeletal Muscle Energy Metabolism

3　运动通过骨骼肌抗炎途径产生神经保护效应

神经炎症是指在中枢神经系统中发生的局部炎症，神经炎症功能紊乱会引起认知功能障碍，诱发神经系统疾病。外周炎症可通过多种机制破坏 BBB 的正常功能，从而使外周炎症细胞和促炎细胞因子易于通过 BBB 或淋巴管进入脑组织，导致神经炎症的发生和发展（黄晓雯 等，2021）。运动可通过诱导骨骼肌产生外周抗炎效应来缓解神经炎症，进而改善神经系统疾病。

3.1　运动通过调控骨骼肌 IL-6 表达发挥抗炎作用

运动能够通过调控多种肌细胞因子的表达参与机体免疫功能的调节过程，以白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）最具代表性。IL-6 作为一种促炎细胞因子参与了神经炎症反应，并与多种神经系统疾病的发病过程密切相关（刘秋燕 等，2019）。

研究发现，静息状态时人体骨骼肌 IL-6 处于非常低的水平，急性运动可使循环 IL-6 水平呈指数型升高，运动结束时或不久后能达到近基础水平 100 倍的峰值（Pedersen，2013）。急性运动诱导 IL-6 的骤升，能触发外周抗炎级联反应，促进抗炎细胞因子（如 IL-1ra 和 IL-10）的产生，抑制 IL-1α、IL-1β 和 TNF-α 等促炎细胞因子的释放，降低机体的氧化应激（章岚 等，2014）。慢性运动对骨骼肌 IL-6 的调控有所不同。流行病学研究显示，体力活动水平与循环 IL-6 的基础水平呈负相关（Sponder et al.，2017）。耐力训练会降低 IL-6 基础水平，也会降低急性运动引起骨骼肌 IL-6 水平升高的幅度，却上调了 IL-6R 受体的表达，据此推测耐力运动使得骨骼肌对 IL-6 的分泌产生适应（Sponder et al.，2017）。

综上所述，不同类型的运动可作用于 IL-6 的不同方

面，从而改善机体的炎症状态。急性运动刺激骨骼肌释放大量的IL-6，可引发外周抗炎效应，间接缓解神经炎症；慢性运动可使骨骼肌对IL-6产生适应，降低IL-6基础水平，阻碍其进入脑组织。

3.2 运动通过调控犬尿氨酸代谢过程发挥抗炎作用

色氨酸是一种必需氨基酸，通常在肝脏中代谢为犬尿氨酸（kynurenine，KYN）。KYN有2条代谢途径：一条是大部分的KYN代谢为3-羟基犬尿氨酸（3-hydroxykynurenine，3-HKYN），并进一步代谢为喹啉酸（quinolinic acid，QA）；另一条途径是代谢为犬尿喹啉酸（kynurenic acid，KYNA）。QA极具神经毒性，能通过诱发神经元损伤引起神经功能退行性改变（秦宇 等，2020）。KYNA能够对抗QA产生的神经毒性作用。KYN向KYNA的转化，是由犬尿氨酸氨基转移酶（kynurenine aminotransferase，KAT）催化的（秦宇 等，2020）。正常情况下，KYN和KYNA维持着动态平衡。当机体处于炎症或应激状态时，促炎细胞因子可促使KYN向QA方向代谢，损害BBB的完整性，导致外周QA易于进入脑组织。因此，KYN代谢通路被认为是连接神经炎症与神经系统疾病的主要途径（Agudelo et al.，2014）。

运动能通过激活骨骼肌PGC-1α/PPARα/δ通路上调KAT表达，循环KAT水平的提高促使外周组织中的能借助L型氨基酸转运蛋白1（L-type aminoacid transporter 1，LAT1）轻松透过BBB的KYN代谢为不能透过BBB的KYNA，缓解神经炎症（Agudelo et al.，2014）。KYNA还可通过激活G蛋白偶联受体35（G protein coupled receptor 35，GPR35）刺激脂肪组织中抗炎基因的表达，减少外周炎症反应，降低病理性谷氨酸的水平以发挥保护BBB的作用，维持神经系统微环境的稳态（Fallarini et al.，2010）。

可见，运动刺激下的骨骼肌可作为抗炎器官为机体创造良好的抗炎环境，通过调控IL-6表达和KYN代谢过程缓解外周和神经炎症，降低神经毒害作用，进而减少认知功能损伤，预防和改善神经系统疾病（图3）。

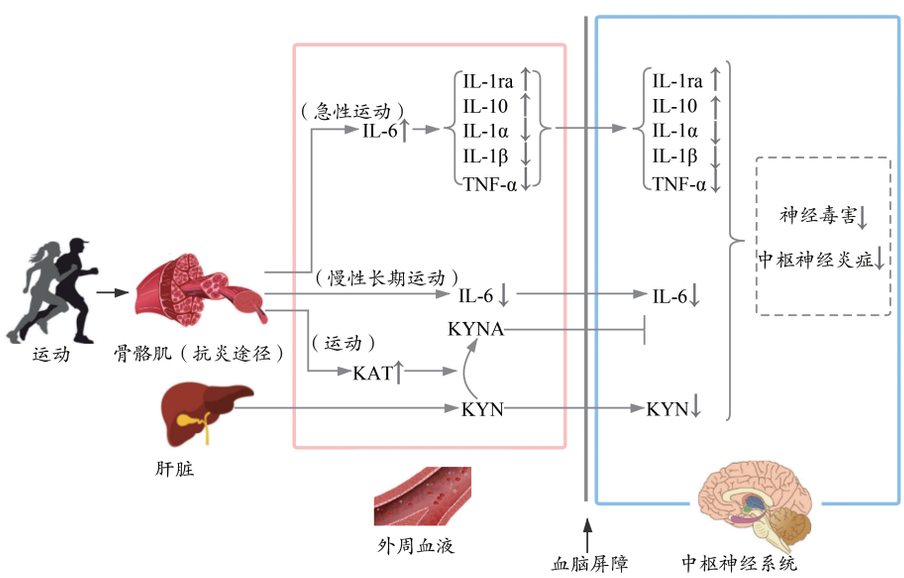

图3 运动通过骨骼肌抗炎途径产生神经保护效应

Figure 3. Exercise Induces Neuroprotective Effect through Skeletal Muscle Anti-inflammatory Pathway

4 骨骼肌介导的运动神经保护效应途径及基于该途径的运动干预策略

4.1 骨骼肌介导的运动神经保护效应途径

基于以上分析，骨骼肌介导运动神经保护效应有以下3条途径：1）运动通过调控骨骼肌内分泌功能上调肌细胞因子相关基因的表达，肌细胞因子以激素的形式作用于脑组织，产生神经保护效应；2）运动可促进骨骼肌能量代谢，代谢产物乳酸和α-酮戊二酸可进入中枢神经系统，产生神经保护效应；3）运动可诱导骨骼肌外周抗炎效应，缓解神经炎症。这3条途径均显示骨骼肌在运动神经保护效应中发挥了重要的介导作用。在这3条途径中，存在对运动具有敏感性的骨骼肌基因或蛋白（如PGC-1α、AMPK等），作为该途径的启动者，通过调控目的基因的表达和代谢产物的合成，从外周向脑组织传递神经保护性调节信号，从而改善神经系统疾病（图4）。

4.2 骨骼肌介导的神经保护效应运动干预策略

4.2.1 运动方式

有氧运动与抗阻运动是临床上常见的2种促进脑健康的运动方式。有氧运动被广泛证实具有促进骨骼肌分泌细胞因子、改善认知记忆相关脑区结构与功能、延缓认知衰退的作用（Kwon et al.，2020）。规律性的有氧运动还能有效改善机体慢性炎症状态，降低神经系统疾病的患病风险（周永战 等，2019）；抗阻运动可对炎症进行有效干预，相较于有氧运动，其是改善由肥胖和肌肉丢失导致的慢性炎

症的较佳运动方式（徐唯，2016）。抗阻运动能够明显地诱导神经肌肉适应，增加骨骼肌的肥厚程度，提高骨骼肌基础代谢率，预防骨骼肌萎缩，从而对骨骼肌功能和大脑认知等产生效益（Chow et al.，2021）。研究发现，将有氧运动与抗阻运动相结合，无论是对于机体炎症反应（徐唯，2016）、骨骼肌能量代谢（田野 等，2015）还是大脑认知（Sumińska，2021），其干预效果均比单一运动方式更佳。因此，将有氧运动与抗阻运动相结合，可为神经保护效应运动干预策略的临床应用提供更多新思路。

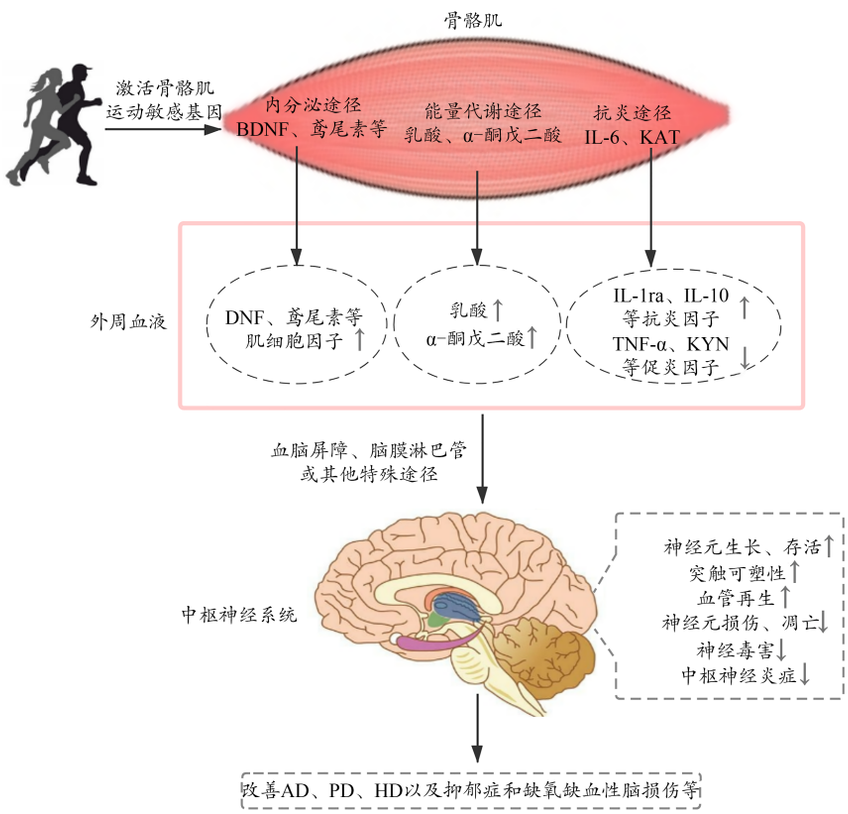

图4　骨骼肌介导的运动神经保护效应途径

Figure 4.　The Pathways of the Skeletal Muscle Mediated Exercise-Induced Neuroprotective Effects

4.2.2　运动强度

运动强度是制定运动干预策略的关键要素，不同的运动强度表现出不同的干预效果。相较于低强度运动，中等强度和高强度运动能显著提高血清BDNF、IGF-1等肌细胞因子的水平，改善认知功能和学习记忆能力（Fernández-Rodríguez et al.，2021；Jeon et al.，2017）。在许多神经系统疾病的运动干预中，中等强度和高强度运动显示出比低强度运动更明显的改善效果（Balchin et al.，2016）。从骨骼肌能量代谢的角度来说，运动负荷越高，机体血乳酸水平越高，产生的神经保护效应更加持久。研究证实，单次高强度间歇训练能使血乳酸水平和循环BDNF、VEGF水平显著提高；长期高强度间歇训练有利于改善脑血管功能，提高认知和记忆能力（胡静芸 等，2021；宗博艺 等，2021）。此外，高强度间歇训练和中等强度持续训练均能激活IL-6抗炎效应，提高外周抗炎细胞因子的水平，降低机体的氧化应激和炎症反应（Hoekstra et al.，2017）。可见，中等强度和高强度的运动在骨骼肌介导的神经保护效应中能够发挥更好的诱导作用。

4.2.3　运动持续时间

在骨骼肌介导的运动神经保护效应中，无论是内分泌、能量代谢还是抗炎途径，均通过骨骼肌产生的生物分子向脑组织传递调节信号来实现。研究证实，运动后这些生物分子的外周水平会依次呈现出升高、到达峰值、降低的总体变化趋势（He et al.，2018）。因此，若想获得长久的运动神经保护效应，应通过长期的骨骼肌活动使有益的外周生物分子处于较高水平。事实上，许多研究表明，相较于短时间的运动，长时间的运动对延缓认知衰退、提高学习记忆等具有更好的效果（张连成 等，2020）。

综上所述，长时间、中高强度、有氧与抗阻相结合的运动，可能会最大限度地发挥骨骼肌介导的神经保护效应。由于技术上的限制，目前大多数相关研究是在动物模型和体外系统中进行的，临床证据相对缺乏，较多的流行病学和临床关注运动对大脑结构和功能产生的直接影响。未来需进一步明确不同的运动方式、运动强度、运动持续时间和频率等对骨骼肌内分泌、能量代谢和抗炎功能的影响及其与脑健康之间的联系，综合考虑年龄、性别、疾病和遗传等影

响因素，探索针对不同人群的个性化运动干预策略。

5 总结与展望

5.1 总结

运动不仅是促进认知功能、提高学习记忆和情绪调控能力的有效方式，更是预防和改善神经系统疾病的重要手段。本研究以“运动-骨骼肌-大脑”为主线，系统地总结运动通过骨骼肌产生神经保护效应的3条途径和分子机制，指出长时间、中高强度、有氧与抗阻相结合的运动是促进脑健康的有效干预策略。

5.2 展望

虽然国内外相关研究为骨骼肌介导运动神经保护效应提供了依据，但仍然存在一些问题：1）蛋白质组学研究发现，骨骼肌能合成并分泌数百种肌细胞因子，现有对肌细胞因子的认识和研究可能只是“冰山一角”，未来还需进一步筛选其他能够参与介导运动神经保护效应的肌细胞因子，并探索其相应受体；2）由于人体是一个有机整体，运动刺激骨骼肌产生的生物活性分子是否通过作用于机体的其他组织调节其靶向大脑的相关因子活性从而改善大脑功能，仍需进一步研究；3）目前对于运动通过骨骼肌诱导神经保护效应的炎症机制知之甚少，随着脑膜淋巴管的发现，今后需更加深层次地揭示外周炎症与神经系统疾病的联系。

参考文献：

程瑾，胡顺安，2014. 瘦素的神经保护与促进记忆作用研究进展[J]. 中国全科医学，17(21)：2521-2523，2531.

胡静芸，蔡明，商庆慧，等，2021. 高强度间歇训练改善认知功能及其机制研究进展[J]. 生理学报，73(1)：126-136.

黄晓雯，畅君雷，2021. 外周炎症对血脑屏障功能的影响及其机制研究进展[J]. 生命科学，33(1)：7-14.

刘秋燕，张雷红，于晓明，等，2019. 白细胞介素6在中枢神经系统中的研究进展[J]. 中国康复理论与实践，25(5)：540-545.

彭瑾，杨亚军，王晓慧，2021. 运动改善肥胖症瘦素抵抗及其机制研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展，48(9)：1023-1030.

秦宇，张永鹤，2020. 犬尿氨酸代谢通路对抑郁症的影响机制研究进展[J]. 中国药理学通报，36(12)：1640-1644.

任可欣，2021. 运动对阿尔茨海默病和帕金森病的保护作用机制[J]. 中国老年学杂志，41(23)：5464-5467.

田野，赵杰修，何子红，等，2015. 运动与能量代谢调控研究进展[J]. 科学通报，60(32)：3078-3086.

田振军，贺志雄，蔡梦昕，2013. 运动干预骨骼肌内分泌功能[J]. 生理科学进展，44(4)：275-280.

徐唯，2016. 炎性衰老、肌肉丢失与抗阻运动[J]. 中国老年学杂志，36(23)：6035-6037.

于涛，2020. 运动从外周调控脑内BDNF表达促进认知的研究进展[J]. 中国体育科技，56(11)：71-77.

章岚，陈勇，2014. 慢性持续性低度炎症与运动、健康和疾病的研究进展[J]. 北京体育大学学报，37(8)：71-76.

张小曼，尹君，2012. 脂联素对中枢神经系统作用的研究进展[J]. 微循环学杂志，22(3)：50-53.

张连成，王肖，高淑青，2020. 身体活动的认知效益：量效关系研究及其启示[J]. 体育学刊，27(1)：66-75.

周永战，陈佩杰，肖卫华，2019. 规律性有氧运动对常见慢性疾病的抗炎效应及其机制[J]. 中国康复医学杂志，34(8)：974-979.

宗博艺，李琳，李世昌，等，2021. 乳酸：运动改善认知功能的明星分子[J]. 生命科学，33(8)：971-978.

宗博艺，李世昌，孙朋，等，2019. 肌肉因子与运动对阿尔兹海默症的影响[J]. 生命的化学，39(6)：1055-1063.

AGUDELO L Z，FEMENÍA T，ORHAN F，et al.，2014. Skeletal muscle PGC-1α1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression[J]. Cell，159(1)：33-45.

AMBIGAPATHY G，ZHENG Z，KEIFER J，2015. Regulation of BDNF chromatin status and promoter accessibility in a neural correlate of associative learning[J]. Epigenetics，10(10)：981-993.

BALCHIN R，LINDE J，BLACKHURST D，et al.，2016. Sweating away depression？ The impact of intensive exercise on depression[J]. J Affect Disord，200：218-221.

BOOKOUT A L，DE G M H，OWEN B M，et al.，2013. FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system[J]. Nat Med，19(9)：1147-1152.

CHOW Z S，MORELAND A T，MACPHERSON H，et al.，2021. The Central mechanisms of resistance training and its effects on cognitive function[J]. Sports Med，51(12)：2483-2506.

DE ROSSI P，HARDE E，DUPUIS J P，et al.，2016. A critical role for VEGF and VEGFR2 in NMDA receptor synaptic function and fear-related behavior[J]. Mol Psychiatry，21(12)：1768-1780.

EL HAYEK L，KHALIFEH M，ZIBARA V，et al.，2019. Lactate Mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor（BDNF）[J]. J Neurosci，39(13)：2369-2382.

FALLARINI S，MAGLIULO L，PAOLETTI T，et al.，2010. Expression of functional GPR35 in human iNKT cells[J]. Biochem Biophys Res Commun，398(3)：420-425.

FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ R，ÁLVAREZ-BUENO C，MARTÍNEZ-ORTEGA I A，et al.，2021. Immediate effect of high-intensity exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy young adults：A systematic review and meta-analysis[J]. J Sport Health Sci，doi：10.1016/j.jshs.2021.08.004.

FOURNIER N M，LEE B，BANASR M，et al.，2012. Vascular endothelial growth factor regulates adult hippocampal cell proliferation through MEK/ERK-and PI3K/Akt-dependent signaling[J]. Neuropharmacology，63(4)：642-652.

GARZA J C，GUO M，ZHANG W，et al.，2012. Leptin restores adult hippocampal neurogenesis in a chronic unpredictable stress model of depression and reverses glucocorticoid-induced inhibition of GSK-3β/β-catenin signaling[J]. Mol Psychiatry，17(8)：790-808.

GUO M，LI C，LEI Y，et al.，2017. Role of the adipose PPARγ-adiponectin axis in susceptibility to stress and depression/anxiety-related behaviors[J]. Mol Psychiatry，22(7)：1056-1068.

GURIDI M，TINTIGNAC L A，LIN S，et al.，2015. Activation of mTORC1 in skeletal muscle regulates whole-body metabolism through FGF21[J]. Sci Signal，8(402)：ra113.

HE Z，TIAN Y，VALENZUELA P L，et al.，2018. Myokine response to high-intensity interval vs. resistance exercise：An individual approach[J]. Front Physiol，doi：10.3389/fphys.2018.01735.

HOEKSTRA S P，BISHOP N C，LEICHT C A，2017. Can intervals enhance the inflammatory response and enjoyment in upper-body exercise?[J]. Eur J Appl Physiol，117(6)：1155-1163.

JEON Y K，HA C H，2017. The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents[J]. Environ Health Prev Med，doi：10.1186/s12199-017-0643-6

JODEIRI FARSHBAF M，ALVIÑA K，2021. Multiple roles in neuroprotection for the exercise derived myokine irisin[J]. Front Aging Neurosci，doi：10.3389/fnagi.2021.649929.

KEIPERT S，OST M，JOHANN K，et al.，2014. Skeletal muscle mitochondrial uncoupling drives endocrine cross-talk through the induction of FGF21 as a myokine[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab，306(5)：E469-E482.

KIM S，CHOI J Y，MOON S，et al.，2019. Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function[J]. Pflugers Arch，471(3)：491-505.

KOWIAŃSKI P，LIETZAU G，CZUBA E，et al.，2018. BDNF：A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity[J]. Cell Mol Neurobiol，38(3)：579-593.

KWON J H，MOON K M，MIN K W，2020. Exercise-induced myokines can explain the importance of physical activity in the elderly：An overview[J]. Healthcare，doi：10.3390/healthcare8040378.

LEE B，SHIN M，PARK Y，et al.，2021. Physical exercise-induced myokines in neurodegenerative diseases[J]. Int J Mol Sci，doi：10.3390/ijms22115795.

LEWITT M S，BOYD G W，2019. The role of insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins in the nervous system[J]. Biochem Insights，doi：10.1177/1178626419842176.

LI D J，LI Y H，YUAN H B，et al.，2017. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia[J]. Metabolism，68：31-42.

LI X，WEI W，ZHAO QY，et al.，2014. Neocortical Tet3-mediated accumulation of 5-hydroxymethylcytosine promotes rapid behavioral adaptation[J]. Proc Natl Acad Sci USA，111(19)：7120-7125.

LIO C J，YUITA H，RAO A，2019. Dysregulation of the TET family of epigenetic regulators in lymphoid and myeloid malignancies[J]. Blood，134(18)：1487-1497.

LÖFFLER D，MÜLLER U，SCHEUERMANN K，et al.，2015. Serum irisin levels are regulated by acute strenuous exercise[J]. J Clin Endocrinol Metab，100(4)：1289-1299.

MAŁCZYŃSKA P，PIOTROWICZ Z，DRABAREK D，et al.，2019. The role of the brain-derived neurotrophic factor（BDNF）in neurodegenerative processes and in the neuroregeneration mechanisms induced by increased physical activity[J]. Postepy Biochem，65(1)：2-8.

MOON H S，DINCER F，MANTZOROS C S，2013. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines[J]. Metabolism，62(8)：1131-1136.

MOON H Y，BECKE A，BERRON D，et al.，2016. Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function[J]. Cell Metab，24(2)：332-340.

MORLAND C，LAURITZEN K H，PUCHADES M，et al.，2015. The lactate receptor，G-protein-coupled receptor 81/hydroxycarboxylic acid receptor 1：Expression and action in brain[J]. J Neurosci Res，93(7)：1045-1055.

MORLAND C，ANDERSSON K A，HAUGEN Ø P，et al.，2017. Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1[J]. Nat Commun，doi：10.1038/ncomms15557.

MÜLLER P，DUDERSTADT Y，LESSMANN V，et al.，2020. Lactate and BDNF：Key mediators of exercise induced neuroplasticity?[J]. J Clin Med，doi：10.3390/jcm9041136.

PEDERSEN B K，2013. Muscle as a secretory organ[J]. Compr Physiol，3(3)：1337-1362.

QIU G，WAN R，HU J，et al.，2011. Adiponectin protects rat hippocampal neurons against excitotoxicity[J]. Age，33(2)：155-165.

RICH B，SCADENG M，YAMAGUCHI M，et al.，2017. Skeletal myofiber vascular endothelial growth factor is required for the exercise training-induced increase in dentate gyrus neuronal precursor cells[J]. J Physiol，595(17)：5931-5943.

RUDENKO A，DAWLATY M M，SEO J，et al.，2013. Tet1 is critical for neuronal activity-regulated gene expression and memory extinction[J]. Neuron，79(6)：1109-1122.

SA-NGUANMOO P，TANAJAK P，KERDPHOO S，et al.，2016. FGF21 improves cognition by restored synaptic plasticity，dendritic spine density，brain mitochondrial function and cell apoptosis in obese-insulin resistant male rats[J]. Horm Behav，85：86-95.

SCHULZ C，PAULUS K，LEHNERT H，2010. Adipocyte-brain：Crosstalk[J]. Results Probl Cell Differ，52：189-201.

SPONDER M，CAMPEAN I A，EMICH M，et al.，2017. Long-term endurance training increases serum cathepsin S and decreases IL-6 and hsCRP levels[J]. J Sports Sci，35(21)：2129-2134.

SUMIŃSKA S，2021. The impact of physical activity on cognitive functions[J]. Med Pr，72(4)：437-450.

TSUCHIYA Y，ANDO D，GOTO K，et al.，2014. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption[J]. Tohoku J Exp Med，233(2)：135-140.

WATANABE T，SAKAMOTO K，2021. Meta-analysis of cognitive and behavioral tests in leptin- and leptin receptor-deficient mice[J]. Neurosci Res，170：217-235.

WRANN C D，WHITE J P，SALOGIANNNIS J，et al.，2013. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 pathway[J]. Cell Metab，18(5)：649-659.

YANG J，RUCHTI E，PETIT J M，et al.，2014. Lactate promotes plasticity gene expression by potentiating NMDA signaling in nekons[J]. Proc Natl Acad Sci USA，111(33)：12228-12233.

YAU S Y，LI A，HOO R L，et al.，2014. Physical exercise-induced hippocampal neurogenesis and antidepressant effects are mediated by the adipocyte hormone adiponectin[J]. Proc Natl Acad Sci USA，111(44)：15810-15815.

YOUNG M F，VALARIS S，WRANN C D，2019. A role for FNDC5/irisin in the beneficial effects of exercise on the brain and in neurodegenerative diseases[J]. Prog Cardiovasc Dis，62(2)：172-178.

YUAN H，CHEN R，WU L，et al.，2015. The regulatory mechanism of neurogenesis by IGF-1 in adult mice[J]. Mol Neurobiol，51(2)：512-522.

YUAN Y，XU P，JIANG Q，et al.，2020. Exercise-induced α-ketoglutaric acid stimulates muscle hypertrophy and fat loss through OXGR1-dependent adrenal activation[J]. EMBO J，doi：10.15252/embj.2019103304.

ŻEBROWSKA A，HALL B，MASZCZYK A，et al.，2018. Brain-derived neurotrophic factor，insulin like growth factor-1 and inflammatory cytokine responses to continuous and intermittent exercise in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract，144：126-136.

（收稿日期：2021-08-02；修订日期：2022-09-07；编辑：高天艾）