



运动因子对神经元线粒体功能障碍的 改善作用及机制

Ameliorating Effects and Mechanisms of Exerkines on Mitochondrial Dysfunction of Neurons

胡帅^{1,2}, 武心茹³, 邢建强¹, 沈飞^{1*}, 房冬梅¹

HU Shuai^{1,2}, WU Xinru³, XING Jianqiang¹, SHEN Fei^{1*}, FANG Dongmei¹

摘要: 神经元线粒体功能障碍是导致神经元损伤、诱发中枢神经系统疾病的重要因素。运动因子改善神经元线粒体功能障碍的机制有待阐明。本研究系统梳理了神经营养因子、生神经细胞因子、脂肪细胞因子、能量代谢产物以及 Irisin 和 Neurturin 等运动因子在调控神经元线粒体质量控制、线粒体能量代谢、氧化应激和凋亡信号中的作用,揭示运动因子改善神经元线粒体功能障碍的相关信号通路及作用机制。综述发现,运动可刺激骨骼肌、脂肪、肝脏和大脑分泌运动因子,并通过对话作用调节系统性代谢,还可通过多条外周-中枢交互路径改善神经元线粒体功能障碍。这种积极作用可能是“运动因子网络”相互作用、串扰协调的结果,揭示运动因子介导的特定运动方案与特定机体适应的精确机制可能是未来研究的方向。

关键词: 运动因子;神经元;线粒体功能障碍;中枢神经系统疾病

Abstract: Mitochondrial dysfunction in neurons is an important factor leading to neuronal damage and inducing central nervous system (CNS) diseases. The mechanism by which exerkines ameliorate mitochondrial dysfunction in neurons remains to be elucidated. This study systematically reviewed the roles of neural nutrition factors, nerve cell factors, adipocyte factors, energy metabolism products, and other factors such as Irisin and Neurturin, in mitochondrial quality control and energy metabolism of neurons, oxidative stress, and apoptosis signals, revealing the signaling pathways and mechanisms by which exercise factors improve mitochondrial dysfunction in neurons. It has been found that exercise can stimulate the secretion of skeletal muscle, fat, liver and brain exerkines to regulate systemic metabolism through dialogue, as well as improve mitochondrial dysfunction in neurons through multiple peripheral central interaction pathways. This positive effect is probable that the result of the interaction and crosstalk of the “exerkines network”, and revealing the precise mechanisms of specific exercise programs and body adaptations mediated by exerkines may be a direction for future research.

Keywords: exerkines; neurons; mitochondrial dysfunction; central nervous system diseases

中图分类号:G804.7 **文献标识码:**A

基金项目:

教育部人文社会科学研究青年基金项目(22YJC890023);高等教育学会科学研究规划课题重点项目(22TY0218);江苏师范大学博士学位教师科研项目(21XFRX015);江苏师范大学“十四五”第二批本科教育教学改革研究项目(JYKTY202321)

第一作者简介:

胡帅(1994-),男,硕士,科研助理,主要研究方向为运动促进健康的理论与机制,E-mail:85844896@qq.com.

*通信作者简介:

沈飞(1982-),男,博士,副教授,硕士研究生导师,主要研究方向为运动促进健康的理论与机制,E-mail:doctorfly@jsnu.edu.cn.

作者单位:

- 江苏师范大学,江苏徐州 221116;
 - 昆山市花桥集善中学,江苏苏州 215332;
 - 昆山市中西医结合医院,江苏苏州 215332
1. Jiangsu Normal University, Xuzhou 221116;
2. Kunshan Huaqiao Jishan Middle School, Suzhou 215332;
3. Kunshan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Suzhou 215332.

缺乏运动与营养过剩等不良生活方式是引发中枢神经系统(central nervous system, CNS)功能异常的重要因素,可造成学习记忆、认知、感觉和情绪等脑功能受损,严重时可能引发代谢性脑病、神经退行性疾病、抑郁症和脑卒中等脑病(Furlan et al., 2023)。研究表明,引发大脑功能受损的机制复杂多样,而线粒体功能障碍是导致脑功能受损的重要因素。衰老、代谢异常、遗传突变等因素可影响线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)的复制、转录和翻译,造成线粒体无法正常执行生理功能,从而导致线粒体功能障碍(Klemmensen et al., 2024; Lin et al., 2006; Zong et al., 2024),主要表现为线粒体质量控制受损(即线粒体生物发生、融合分裂循环和自噬过程失衡);线粒体能量代谢异常,电子传递链破坏和氧化磷酸化功能损伤,导致腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)

过度生成或减少;线粒体氧化应激,过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生和抗氧化系统能力下降造成氧化损伤;线粒体凋亡信号激活,线粒体膜电位下降引发通透性转换孔开放,激活内源性凋亡途径;线粒体对 Ca^{2+} 缓冲和调节能力降低。上述线粒体功能障碍是引发神经元功能下降的重要诱因,从而促进中枢神经系统疾病的发生发展(Burtscher et al., 2021)。

运动作为一种非药物干预手段,有利于机体代谢稳态及脑功能重塑,但其中机制尚未完全阐明。Safdar 等(2016)提出运动因子(exerkin)概念,其主要指因运动(或响应运动)而释放到循环中的生物活性物质。这些运动因子按照来源可分为脑因子、肌因子、脂因子等,按照结构可分为肽/蛋白质、代谢物、miRNA 等,按照功能可分为营养因子、生长因子、代谢因子等。研究认为,运动因子是运动产生系统生物学效应的有效载体(乔玉成, 2022)。运动可以刺激神经元线粒体再生,调节线粒体动力学,改善线粒体自噬缺陷,改善线粒体能量代谢效率、氧化应激和凋亡途径,提高线粒体功能,且这种线粒体功能改善效用与运动因子的表达密切相关(Dabin et al., 2022)。运动不仅能够诱导脑分泌运动因子发挥作用,也会诱导肝脏、脂肪、骨骼肌等器官分泌大量运动因子,在调节代谢稳态的同时,许多运动因子亦能穿过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)直接或间接地对神经发生和突触可塑性产生调控作用,从而促进运动与脑健康的外周-中枢交互(唐晖等, 2023)。然而,诸多运动因子中,哪些运动因子可以改善神经元线粒体功能障碍尚不清楚,其作用机制也有待明晰。基于此,本研究分类归纳了与神经元线粒体功能相关的运动因子,并梳理总结其改善神经元线粒体功能障碍的相关信号通路及靶向过程。

1 运动改善神经元线粒体功能促进脑健康

神经元线粒体功能对脑健康的维持作用已有广泛研究。近年来,线粒体注射疗法在中枢神经系统疾病动物模型中的干预效果备受关注,将正常线粒体注射到小鼠脑内可对神经元产生长期支持和保护作用(赵梓圳等, 2021; Russell et al., 2020),但线粒体是否能够通过 BBB、不同细胞类型线粒体的相容性、注射时间与剂量的选择等还存在诸多疑问,目前尚无法临床应用。运动是调节脑内线粒体功能的有效措施,运动可通过改善线粒体能量代谢和氧化应激,增强脑可塑性和认知功能,进而在防治中枢神经系统疾病中发挥积极作用。研究表明,线粒体功能障碍引发的神经损伤在多种脑损伤疾病,包括阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、代谢性脑病以及抑郁症的早期已经发生,而运动可有效改善神经元线粒体功能,发挥神经保护作用,继而改善学习记忆等认知功能(Ferreira et al., 2020)。

神经元生存和功能的正常运行高度依赖于线粒体结构与功能的完整性。相较其他类型细胞,神经元具有更高的能量需求,其主要通过线粒体氧化磷酸化代谢葡萄糖的方式产生 ATP,以持续完成一些特定的生理功能,如维持膜电位、释放神经递质和进行轴突运输等。神经退行性疾病和抑郁症等病理改变的主要特征就是神经元内存在大量结构和功能异常的线粒体,造成神经元氧化磷酸化能力减弱,ATP 生成减少,ROS 增加,线粒体凋亡信号激活,最终引发大脑功能受损(李翰等, 2018; Fernandes et al., 2020)。研究发现,线粒体功能障碍可直接引发神经元凋亡和树突萎缩,使神经元的数量和质量下降,明显降低小鼠脑功能(崔凯茵等, 2022),而运动通过上调线粒体相关蛋白表达提高线粒体质量和功能,可显著促进突触可塑性,提高学习和记忆功能,预防和延缓中枢神经系统病变(徐波等, 2018)。

2 外周-中枢交互是运动改善神经元线粒体功能障碍的重要途径

能量代谢稳态的外周调节是胰腺、肝脏、脂肪和肌肉协调作用的结果。胰腺通过分泌胰岛素和胰高血糖素调节糖脂在骨骼肌、脂肪组织、肝脏之间的循环,以维持生理状态下机体能量储存、供应和利用平衡。全身代谢紊乱与神经元线粒体功能障碍直接相关,代谢紊乱可使大鼠海马线粒体呼吸链功能受损,诱导线粒体产生过量 ROS,降低 ATP 生成,打破线粒体质量控制平衡,进而导致海马氧化应激水平升高乃至脑组织损伤(Cheng et al., 2022)。胰腺 β 细胞转运核糖核酸修饰异常和 $\text{A}\beta$ 蛋白大量累积,可诱发神经元线粒体电子传递链失常和功能障碍,降低 ATP 合成,从而损伤大脑认知功能(Wei et al., 2018)。高血糖症亦可诱发神经元胰岛素抵抗和线粒体功能障碍,而靶向线粒体 AMP 依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号可防治高血糖所致的神经元损害。改善大鼠代谢稳态能够降低海马氧化还原平衡,并维持 mtDNA 数量,提高线粒体功能,预防 AD 样病理改变(Karimi et al., 2021)。可见,全身代谢状态是影响神经元线粒体功能的重要因素。

运动是调节系统性代谢稳态的有效方式。运动不但可以调节机体胰岛素敏感性,降低胰岛素抵抗、血糖、血脂水平,防治代谢障碍性疾病,还可调控机体器官或组织合成和释放大量运动因子(胡帅等, 2023; 于凤至等, 2020)。这些运动因子通过特定的信号网络系统在器官或组织之间进行对话,发挥系统生物学效应。在此过程中,一些脑因子如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)以自分泌或旁分泌的作用方式增强线粒体功能,促进神经发生与脑健康,改善帕金森病(Parkinson's disease, PD)和亨廷顿病(Huntington's disease, HD)等神

经退行性疾病(于涛,2020)。同时来源于外周的肌因子鸢尾素(Irisin)、脂因子爱帕琳肽(APJ endogenous ligand, Apelin)和肝因子成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)等可释放入血液循环,并以内分泌的作

用方式通过外周-中枢交互途径向大脑投递信号,发挥神经元线粒体质量控制和功能调节效应,进而在改善中枢神经系统疾病中发挥积极作用(图1)。

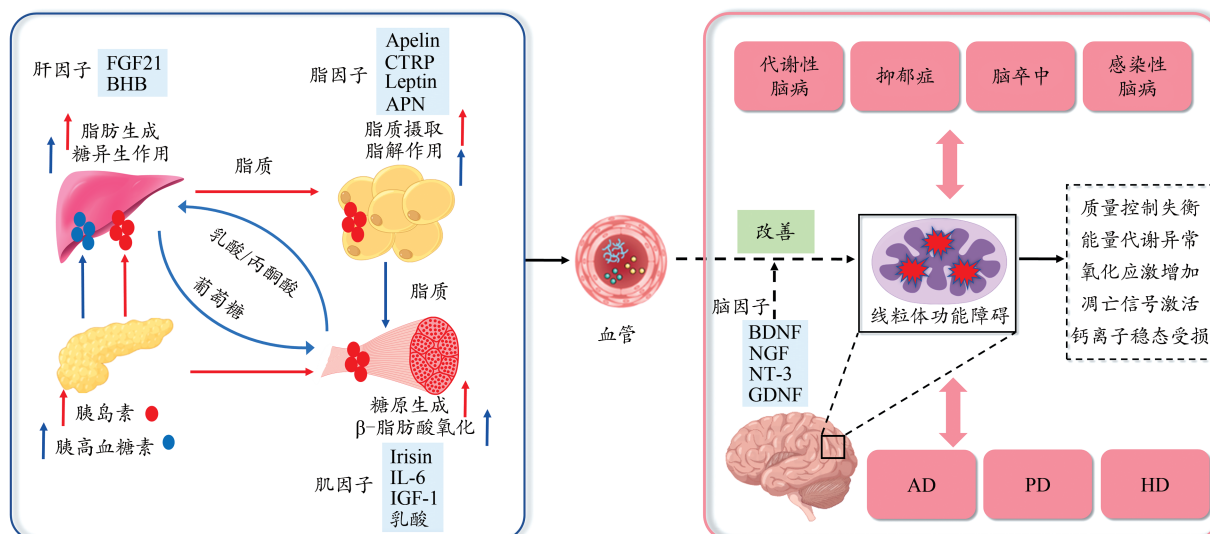


图1 运动因子改善神经元线粒体功能障碍的作用路径(Burtscher et al., 2021; Furlan et al., 2023)

Figure 1. Pathway of Action of Exerkines in Improving Neuronal Mitochondrial Dysfunction(Burtscher et al., 2021; Furlan et al., 2023)

3 运动因子在改善神经元线粒体功能障碍中的作用机制

运动不仅能刺激脑、骨骼肌、脂肪、肝脏等器官分泌运动因子,还能通过这些运动因子促进器官间交互作用发挥整合生理作用(Chow et al., 2022; Walzik et al., 2024)。研究发现,多种运动因子可改善神经元线粒体功能障碍,按其功能及来源可分为神经营养因子、生神经细胞因子(neuropoietic cytokine)、脂肪细胞因子、能量代谢产物以及其他运动因子(刘文彬等,2018;乔玉成,2022)。

3.1 神经营养因子

神经营养因子在胚胎发育期已参与神经系统构建,对神经元存活、生长、分化和代谢具有重要调控作用。目前,大脑分泌的BDNF、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、神经营养素-3(neurotrophin-3, NT-3)和胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)均显示了运动反应性,并参与神经元线粒体功能的正向调控。

3.1.1 BDNF

BDNF是促进神经元再生和提高认知的关键蛋白因子,通过酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinasereceptor B, TrkB)激活信号传导。BDNF可抑制蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)/线粒体分裂途径,增强线粒体质量控制;可促进TrkB线粒体移位并激活蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)介导的动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1)磷酸化,促进线粒体融合和ATP生成,从而防止突触损伤

(Swain et al., 2023);通过磷脂酰肌醇激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt信号,激活PTEN诱导激酶1(PTEN induced kinase 1, PINK1)/E3泛素连接酶(E3 ubiquitin-protein ligase, Parkin)和BCL2相互作用蛋白3(BCL2 interacting protein 3, BNIP3)途径促进线粒体自噬,BDNF可提高线粒体呼吸功能,改善创伤性脑损伤(tramatic brain injury, TBI)后认知障碍(Thapak et al., 2023)。另外,BDNF能够改善神经元线粒体能量代谢,由丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MEK)/B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)途径介导(Markham et al., 2012)。

运动可激活BDNF/TrkB通路,下调胱天蛋白酶3(Caspase-3)和Bax(Bcl-2-associated X protein)表达,抑制糖尿病小鼠皮层神经元凋亡,并上调Akt/GSK3 β 信号通路改善线粒体ATP合成,缓解A β 诱导的神经变性(Cheng et al., 2022)。运动诱导的BDNF表达亦可缓解多柔比星引起的海马线粒体氧化应激。然而,BDNF表达在运动后呈现明显的异质性,即个体对于运动的响应存在明显的差异。这种矛盾结果可能与遗传差异和基因多态性有关,如携带特定变异形式载脂蛋白E ϵ 4等位基因的个体运动后血浆BDNF增幅更为显著,而val66Met多态性可干扰运动对BDNF的调控效果(Bugge et al., 2023)。总之,BDNF在运动促进神经元线粒体功能方面的作用已被证实,其通过与TrkB受体结合后影响下游靶点发挥作用。

3.1.2 NGF

NGF是一类促神经生长多肽,可介导突触可塑性。

神经元线粒体存有 NGF 受体 TrkA, 两者结合保护线粒体免受 Ca^{2+} 诱导的膜通透性转换孔开放 (Carito et al., 2012)。NGF 可上调 Bcl-2 和下调细胞色素 (cytochrome C, Cyt-c) 与 Caspase-3 表达, 抑制 TBI 后线粒体凋亡的激活。HD 小鼠脑中, NGF 通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 表达, 促进线粒体生物发生和琥珀酸脱氢酶活性, 改善线粒体能量代谢障碍 (Chen et al., 2012)。此外, 激活 NGF/Akt/Bad 通路可减少线粒体 Cyt-c 胞质释放, 抑制糖尿病小鼠海马神经元凋亡 (Wu et al., 2020a)。同时, NGF 还能减轻 $A\beta$ 蛋白诱发的海马线粒体能量代谢异常及氧化损伤 (Sinclair et al., 2021)。

运动强度是影响 NGF 的重要因素 (Roh et al., 2017)。跑轮运动可降低抑郁小鼠的焦虑表现, 上调海马 NGF 浓度, 并可能通过增加中缝核中 5-羟色胺细胞数目, 促进海马神经元存活 (Hong et al., 2015)。另外, 运动诱导的 NGF 表达可以提高胆碱能神经元和海马神经元活力, 进而增强小鼠认知功能 (Hall et al., 2018)。目前, 人体中 NGF 表达与运动之间的关系还需进一步明确, 未来可围绕 NGF 及其受体蛋白, 探究其介导运动促进神经元线粒体功能的具体机制。

3.1.3 NT-3 和 GDNF

NT-3 是神经元细胞发育、存活以及可塑性的关键调控分子。NT-3 可防止高血糖诱发的神经元线粒体膜电位下降和氧化应激, 该效应与 Akt 信号激活相关。NT-3 处理能缓解线粒体膜电位去极化和 Ca^{2+} 失衡, 抑制谷氨酸诱导的神经元兴奋性毒性 (Safina et al., 2015), 并通过细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 PI3K/Akt 信号, 抑制 Caspase-3 表达提高神经元抗凋亡能力。

GDNF 系胶质细胞衍生出的神经营养因子, 对神经元有明显的促再生作用。GDNF 可增加线粒体数量并改善线粒体形态异常, 以促进少突胶质细胞存活, 改善脑出血 (intracerebral hemorrhage, ICH) 后的突触可塑性 (Jiang et al., 2023)。GDNF 与原癌基因酪氨酸激酶受体 (proto-oncogene tyrosine-protein kinase receptor, Ret) 结合可增强线粒体呼吸功能, 促进多巴胺能神经元存活 (Conway et al., 2020)。

运动可上调大鼠 NT-3 及其受体 TrkC 表达, 提高海马神经元活力, 减轻 TBI 和缺血再灌注后脑功能损伤。跑台运动能提高大鼠海马 NT-3 表达, 减少 ROS 和过氧化物产生, 改善衰老相关的认知障碍 (Vanzella et al., 2017)。运动诱导脑神经发生伴随 GDNF 水平增加, 且 GDNF 表达水平与运动强度有关 (Gyorkos et al., 2014)。综上, 虽然潜在机制尚不清楚, 但 NT-3、GDNF 与神经元线粒体功能之间存在密切关系, 以 NT-3 和 GDNF 为代表的神经营养素

和胶质细胞源神经营养因子可作为运动改善神经元线粒体功能的新靶点。

3.2 生神经细胞因子

生神经细胞因子是一类可发挥神经营养作用的细胞因子, 目前国内研究使用这一归类名称较少, 但在国外研究中由来已久。这类因子不仅包括参与神经元增殖、分化的胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 和 FGF21, 还包括可以进行免疫应答的小分子蛋白白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6), 它们可能通过调控线粒体功能参与中枢神经保护作用。

3.2.1 IGF-1

IGF-1 是骨骼肌分泌的一种多肽, 与其受体 IGF-IR 结合参与神经元线粒体功能调控, 可通过环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB)/PGC-1 α 通路改善海马线粒体生物发生和能量代谢, 缓解小鼠抑郁表型 (Yang et al., 2021); 亦可激活 PI3K/Akt 信号和抑制 DRP1 磷酸化, 减轻 HD 纹状体线粒体过度分裂和 ROS 产生, 并阻断线粒体凋亡途径; 还可通过激活 PI3K/3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1)/Akt 信号和拮抗 GSK-3 β /核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor domain-containing protein 3, NLRP3) 通路, 改善线粒体能量代谢, 抑制 PD 和脂多糖引发的神经元凋亡 (Kim et al., 2018; Wang et al., 2021)。IGF-IR 缺乏则会加剧小鼠神经元线粒体碎片化, 损害能量代谢并加重氧化应激, 导致突触受损和认知异常 (Cardoso et al., 2021)。此外, IGF-1 还可调节星形胶质细胞 BNIP3/NIX (BH3-only protein) 和 PINK1 表达促进线粒体自噬, 维持 ATP 合成和氧化还原稳定, 增强 $A\beta$ 吞噬能力, 保护海马相关的认知功能 (Dabin et al., 2022)。

运动能刺激骨骼肌分泌 IGF-1 并提升循环 IGF-1 水平, 而阻断 IGF-1 信号则会抑制运动诱导的海马神经元再生 (Kim et al., 2019)。有氧运动可上调小鼠血液循环和海马 IGF-1 水平, 抑制线粒体氧化应激并促进神经发生, 同时激活 AMPK 和沉默信息调节因子 1 (silent information regulator of transcription 1, SIRT1) 途径增强线粒体生物发生和呼吸功能, 减少海马 Tau 蛋白磷酸化 (Bayod et al., 2011)。表明规律性运动可通过促进骨骼肌 IGF-1 表达, 改善脑内线粒体功能障碍进而发挥神经保护作用。

3.2.2 FGF21

FGF21 主要由肝脏合成和分泌, 其入脑能刺激多巴胺能神经元 SIRT1/PGC-1 α 信号, 提升线粒体呼吸蛋白表达及抗氧化酶活性 (Makela et al., 2014)。大鼠注射 FGF21 后通过提高 PGC-1 α 表达促进线粒体生物发生, 减少线粒体 ROS 生成, 抑制氧化损伤, 增强海马突触可塑性 (Sanguanmoo et al., 2018)。FGF21 可激活 AMPK/PGC-1 α 途

径促进线粒体生物发生,缓解线粒体功能障碍和神经炎症,改善PD症状(Fang et al., 2020);可通过AMPK/叉头框转录因子O亚型3a(forkhead box protein O3a, FoXO3a)/SIRT6途径抑制线粒体氧化应激,并恢复ATP合成,改善ICH后神经功能(Wang et al., 2023b);还可通过AMPK途径增强线粒体ATP产生,维持皮层神经元的能量代谢(Katsu-Jimenez et al., 2019)。另外,FGF21通过上调海马核呼吸因子2(nuclearrespiratory factor 2, NRF2)/血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)及AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号促进线粒体ATP合成,并降低ROS水平,从而发挥抗抑郁作用(Heo et al., 2023)。

运动可提高小鼠肝脏FGF21基因表达,并增加血清FGF21浓度,且FGF21变化幅度与运动强度呈正相关。但人体实验中,长期运动对血液FGF21浓度的影响研究并不一致。敲除FGF21可抵消运动的抗抑郁作用,而补充FGF21可通过抑制神经炎症、增强海马神经发生和突触可塑性,恢复小鼠健康表型(Liu et al., 2020)。综上,长期运动对FGF21的分泌调节尚无定论,且FGF21在介导运动调控脑内线粒体功能的具体作用机制尚不清楚,但现有研究支持了FGF21对神经元线粒体功能的正向作用,并参与了运动的神经保护效应。

3.2.3 IL-6

IL-6是首个被发现的可响应肌肉收缩而分泌的细胞因子,也是重要的神经保护因子,可抑制氧化应激和神经元凋亡,促进海马神经元再生,改善脑卒中(cerebral stroke, CS)后的神经损伤。脂多糖刺激星形胶质细胞后出现线粒体质量控制失衡、mtDNA含量和线粒体体积密度下降,而IL-6通过上调AMPK的磷酸化,提高PGC-1 α 、NRF-1和TFAM表达,促进线粒体生物发生,增加ATP合成量,进而逆转星形胶质细胞的活力下降(Sacks et al., 2018)。重组IL-6腹腔注射可显著改善 $\alpha 7$ 亚型烟碱乙酰胆碱受体敲除小鼠脑内线粒体功能障碍,减少线粒体Cyt-c释放,抑制凋亡并提高情景记忆能力(Lykhmus et al., 2019)。运动激活肌细胞AMPK和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号调控IL-6表达,且运动强度越大、时间越长,升高幅度越大(Reihmane et al., 2016)。海马IL-6表达可抑制三甲锡诱发的神经元凋亡,IL-6敲除则会抵消运动的神经保护效用(Funk et al., 2011)。可见,运动可诱导肌源性IL-6分泌和释放,通过调节脑内线粒体功能对神经发挥良性效益。

3.3 脂肪细胞因子

脂肪细胞可分泌大量具有生物活性的细胞因子,参与细胞功能和代谢调控。目前发现的脂肪细胞因子多达上百种,其中脂联素(adiponectin, APN)、Apelin、瘦素、肿瘤坏死因子相关蛋白3/9(C1q/TNF-related protein 3, CTRP3/9)均可通过与神经元细胞膜上的受体结合,激活相关信号

通路向细胞内传递信号,从而对神经元线粒体功能产生调控作用,影响中枢神经系统功能。

3.3.1 APN

APN是一种由脂肪细胞分泌的蛋白质激素,AMPK及其下游信号作为脑内线粒体APN的主要靶点,相关机制包括激活AMPK/PGC-1 α 通路增加线粒体生物发生和ATP合成;通过SIRT3/过氧化物酶3(peroxiredoxin 3 gene, PRDX3)轴抵抗线粒体氧化应激,缓解TBI小鼠神经损伤(Zhang et al., 2022);通过AMPK/SIRT3途径促进线粒体融合,改善AD小鼠认知缺陷(Wang et al., 2023a)。APN可抑制海马组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)活性,改善线粒体质量控制失衡,减缓大脑功能衰退。重组APN通过Smad同源物3(SMAD family member 3, SMAD3)/PGC-1 α 信号抑制线粒体凋亡,亦通过下调DRP1介导的线粒体分裂和ROS产生,减轻ICH后神经损伤(Wu et al., 2020b)。APN激活JAK激酶2(janus kinase, JAK2)/信号及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)信号,可防止海马糖氧剥夺(oxygen glucose deprivation, OGD)后线粒体氧化应激和凋亡。

运动能逆转衰老过程中血液循环APN水平下降。有氧运动可提升大鼠内脏脂肪和血液循环APN水平,改善胰岛素敏感性。长期有氧联合力量运动后老年人血浆APN水平提高55%(Markofski et al., 2014)。小鼠跑台运动能显著缓解其AD样病变和认知障碍,该效应与APN激活AMPK/转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)信号通路调节自噬溶酶体活性有关(Jian et al., 2022)。综上,运动可显著提高血液循环APN水平,其入脑可发挥神经退行性疾病改善作用。

3.3.2 Apelin

Apelin作为一种新型脂肪细胞因子,是AngII-I型受体相关蛋白(angiotensin receptor-like 1, APJ)的内源性配体。目前,针对Apelin的研究主要集中在Apelin-13亚型,Apelin-13处理皮层和多巴胺能神经元可抑制ROS产生和Caspase-3表达,增强膜电位稳定性,提升抗氧化和抗凋亡能力,该神经保护作用可能由Akt和ERK1/2信号介导(Pouresmaeili-Babaki et al., 2018)。此外,Apelin-13可激活AD小鼠海马PGC-1 α /PPAR γ 信号,抑制ROS产生和线粒体凋亡,改善线粒体功能和认知损伤(Chen et al., 2023)。与之类似,Apelin-13通过抑制线粒体氧化应激及其介导的凋亡,改善乙醇诱发的认知障碍(Mohseni et al., 2021)。除Apelin-13外,Apelin-36亦可上调SIRT1介导的PINK1/Parkin依赖性线粒体自噬,抑制氧化应激和神经元凋亡,缓解脑卒中后的神经损伤。

运动后循环Apelin水平可能受到性别和代谢状态的影响,而与运动强度无关(Salar-Mohammadi et al., 2021)。老年小鼠长期运动可改善认知能力,同时血浆和脑中Apelin

表达升高,提示运动对老年小鼠认知功能的改善作用可能部分与 Apelin 表达水平提高有关(Kwak et al., 2019)。综上,运动可以促进 Apelin 表达,并可能通过调节线粒体功能对脑神经产生保护效应,但运动诱导的 Apelin 是否直接作用于神经元线粒体进而促进大脑健康尚有待探索。

3.3.3 瘦素

瘦素是一种参与调节食欲和能量平衡的脂肪因子。瘦素能下调海马线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission protein 1, FIS1) 和上调线粒体融合蛋白 2 (mitochondrial fusion protein, MFN2) 表达,促进线粒体融合,抑制氧化应激和膜电位去极化,从而减缓 AD 进展(Cheng et al., 2020); 通过上调 PD 细胞模型解耦联蛋白 2 (uncoupling protein, UCP2) 表达,介导线粒体膜电位和 ATP 合成稳定,减少神经元凋亡(Ho et al., 2010); 瘦素可激活 JAK2/STAT3 通路增强线粒体抗氧化和抗凋亡能力,促进海马神经元存活,并通过调节 PINK1/Parkin 通路改善线粒体自噬异常,抵消海马神经损伤(Guo et al., 2008; Jin et al., 2018)。此外,瘦素能通过 JAK2/STAT3/PGC-1 α 信号维持线粒体膜电位,阻止 Cyt-c 释放,抑制线粒体凋亡,减少皮层神经元死亡(Zhang et al., 2020); 并通过促进线粒体 STAT3 磷酸化提高复合物 I 和 II 活性,以减轻脑氧化应激(Hu et al., 2019)。

瘦素信号可能是调节脑内线粒体功能的潜在靶点。运动可上调海马瘦素及其受体表达,而阻断瘦素信号则会诱发抑郁表型,并减弱运动的抗抑郁作用(Liu et al., 2017)。定期运动有利于改善皮层和下丘脑瘦素信号传导,促进神经发生和认知改善。运动类型可能是影响瘦素敏感性的关键因素,相比有氧运动,抗阻运动可更显著改善高瘦素血症(Rostas et al., 2017)。可见,运动可调节循环瘦素水平和中枢瘦素抵抗,改善大脑功能。瘦素对脑内线粒体调控机制的阐明,将为不同形式运动促进神经保护提供更多的理论支持。

3.3.4 CTRP3/9

CTRP 家族蛋白是在脂肪组织中大量表达的 APN 旁系同源物,包含胶原样结构域和类似补体因子 C1q 的球形结构域。近期研究发现,CTRP3 在 OGD 和脑缺血再灌注后的神经保护中发挥作用,通过激活 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路促进线粒体生物发生,并活化 AMPK/NRF2/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE) 通路调节氧化还原平衡,抑制 OGD 引发的海马氧化应激和线粒体凋亡信号(Ding et al., 2021)。CTRP9 作为 CTRP 家族的新成员,参与调控脑内线粒体功能。研究发现,鼻内 CTRP9 给药可通过激活脂联素受体 1 (adiponectin receptor 1, AdipoR1)/PI3K/Akt 信号,阻断 ICH 后小鼠脑同侧半球线粒体凋亡蛋白 Bax 表达,减少神经元变性和凋亡细胞数量,显著改善 ICH 后神经功能和运动表现(Zhao et al., 2019)。

急性和长期运动均可提升受试者血浆 CTRP3 和 CTRP9 表达水平,显著改善血糖和胰岛素敏感性等代谢指标,且联合运动的效果要优于单独有氧或抗阻运动(Kon et al., 2023; Sadeghi et al., 2022)。近年研究认为,运动诱导 CTRP 表达可以激活其受体以触发下游级联信号通路,进而参与大脑神经发生和认知功能调控(Lee et al., 2021)。以 CTRP3 和 CTRP9 为代表的 CTRP 家族可能是运动改善神经元线粒体功能发挥神经保护效应的潜在靶点。

3.4 能量代谢产物

运动诱导骨骼肌产生的乳酸可通过单羧酸转运蛋白(monocarboxylate transporter, MCT) 调节神经元线粒体功能。同时运动产生的肝脏脂肪酸代谢物 β -羟基丁酸(β -hydroxybutyrate, BHB) 可通过调节神经元线粒体呼吸功能,进而发挥抗抑郁和认知改善作用。

3.4.1 乳酸

作为骨骼肌糖酵解代谢的主要产物,乳酸能以计量依赖性的方式提高脑内线粒体呼吸功能,增加 ATP 合成,从而改善 TBI 大鼠认知障碍(Holloway et al., 2007)。乳酸转运至神经元后通过增加线粒体 ATP 生成,作用于嘌呤能受体,激活 PI3K 通路,引发敏感性钾通道开放,进而抑制谷氨酸诱导的神经损伤(Jourdain et al., 2016)。腹腔注射乳酸可使海马乳酸浓度升高至血乳酸相同水平,并上调海马 PGC-1 α 和 TFAM mRNA 表达,而施用 MCT1 抑制剂则会抵消上述变化,表明乳酸可能通过上调小鼠 MCT1 表达诱导海马线粒体生物发生(Park et al., 2021)。乳酸还可诱导 PGC-1 α 、NRF2、TFAM 基因表达,促进线粒体生物发生和 mtDNA 拷贝,并上调 MFN1/2 和下调 DRP1、FIS1 表达,促进线粒体融合,提高 ATP 合成,从而提高海马线粒体功能(Hu et al., 2021)。

乳酸在运动调控脑内线粒体功能、促进神经保护中发挥关键作用。小鼠大强度运动后乳酸增加可通过 MCT1 蛋白上调 PGC-1 α 表达、柠檬酸合酶活性及 mtDNA 拷贝数,并拮抗嗜酸性粒细胞趋化因子 1 介导的海马神经发生抑制(Lezi et al., 2014; Park et al., 2021)。乳酸通过 G 蛋白偶联受体 81 (G protein-coupled receptor 81, GPR81)-ERK1/2 通路介导高强度间歇运动诱导的线粒体生物发生、融合和 ATP 生成,从而增强海马突触可塑性(Hu et al., 2021; Shang et al., 2023)。综上,高于乳酸阈强度的运动可通过诱导骨骼肌乳酸表达改善脑内线粒体功能,进而促进神经发生和突触可塑性。

3.4.2 BHB

BHB 也是具有线粒体调节功能的能量代谢产物。BHB 以复合物 II 依赖的方式提高线粒体呼吸功能,从而介导多巴胺能神经元的保护作用,可提高线粒体 ATP 产生并抑制皮层和海马氧化应激(Laird et al., 2013)。BHB 亦可通过 PGC-1 α /SIRT3/UCP2 途径促进线粒体生物发生和

ATP合成,改善海马功能障碍(Hasan-Olive et al., 2019); BHB通过阻止DRP1线粒体转位,可防止OGD后线粒体功能障碍,增强脑缺血耐受(Guo et al., 2018)。此外, BHB可拮抗小胶质细胞线粒体Ca²⁺过载、ROS增加和通透性转换孔开放,改善线粒体生酮途径,从而预防早期AD的发展。耐力运动可改善小鼠认知并缓解抑郁症状,且这种改善效应与小鼠血清BHB水平升高相关(Gumus et al., 2022),运动上调小鼠血液和脑内BHB浓度后还可抑制HDAC2/3活性,通过表观遗传修饰促进海马BDNF表达(Sleiman et al., 2016)。目前,虽然无直接证据表明运动通过调节BHB水平而影响脑内线粒体功能,但运动可以通过提升BHB水平,发挥抗抑郁和改善认知的作用,推测其对线粒体功能的调节发挥了积极的作用。

3.5 其他运动因子

3.5.1 Irisin

Irisin作为广为研究的肌因子,血浆和脑内Irisin水平与TBI患者疾病恢复呈正相关,Irisin通过上调UCP2表达维持线粒体能量代谢稳态,缓解神经炎症和氧化应激;通过下调DRP1和上调MFN1、视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)表达,抑制线粒体分裂,减少CS后神经元丢失。Irisin还可通过 $\alpha\text{v}\beta 8$ 整合素受体介导Akt和ERK1/2信号通路,促进PD小鼠脑内线粒体生物发生与融合,提高其能量代谢效率,改善线粒体功能障碍(Zhang et al., 2023)。脑内注射Irisin可上调PGC-1 α 、TFAM表达促进线粒体生物发生,减轻脑卒中小鼠神经凋亡(Tu et al., 2021)。另有研究发现,通过激活AMPK, Irisin能促进线粒体复合蛋白表达和ATP合成,改善大鼠皮层能量代谢和抑郁征象(Wang et al., 2016)。脓毒症脑病中, Irisin可通过激活NRF2/谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione Peroxidase 4, GPX4)信号拮抗铁死亡诱导的海马线粒体氧化应激和凋亡(Wang et al., 2022)。

骨骼肌Irisin表达存在运动强度差异,低强度运动后

Irisin变化较小。耐力运动对TBI损伤中Irisin和UCP2介导的线粒体生物发生和凋亡抑制具有重要作用(Guo et al., 2021),同时运动诱导的Irisin可调节Klotho蛋白表达,减轻海马线粒体氧化应激,从而改善CS认知缺陷(Jin et al., 2021)。此外, Irisin参与Akt和ERK1/2信号,影响线粒体发生和动力学平衡,以介导运动的PD改善效应。值得注意的是, Irisin转运至神经元后并不会直接靶向线粒体来缓解功能障碍。可见, Irisin通过多种机制改善脑内线粒体功能,参与运动的神经保护效应。

3.5.2 Neurturin

Vanzella等(2017)研究发现,Neurturin是一种受PGC-1 α 调控的骨骼肌分泌因子,Neurturin模拟物可防止小鼠多巴胺能神经元损伤,提高神经元存活率。在与神经元线粒体功能关系的研究中,Neurturin处理原代皮层神经元可促进STAT3丝氨酸727位点磷酸化并定位于线粒体,而且线粒体STAT3表达与Neurturin诱导的神经突生长密切相关,这表明STAT3信号可能是Neurturin介导线粒体功能诱导神经保护作用的关键分子(Zhou et al., 2013)。运动后小鼠骨骼肌中Neurturin表达升高,且与小鼠有氧能力呈正相关。人体高强度运动如冲刺骑行可升高股外侧肌中Neurturin表达(Correia et al., 2021)。目前,关于骨骼肌Neurturin在运动方面的研究并不多,鉴于Neurturin受到运动敏感基因PGC-1 α 的调控,以及Neurturin在促进线粒体STAT3表达、提高突触可塑性和干预PD方面的效果,可推测肌源性Neurturin通过肌-脑对话参与了运动改善神经元线粒体功能进程。

综上, Irisin和Neurturin是重要的神经保护因子,通过激活相关信号通路参与运动改善神经元线粒体功能障碍的调控(表1)。未来,对Neurturin和其他运动因子调节神经元线粒体功能作用机制的进一步探索,可成为研究的关注点和突破点。

表1 运动因子改善神经元线粒体功能障碍的通路和功能

Table 1 Pathways and Functions of Exerkines in Improving Mitochondrial Dysfunction in Neurons

名称	来源器官	分子信号通路	主要功能	运动类型	参考文献
BDNF	大脑	PKA/DRP1、MEK/Bcl-2、Akt/GSK3 β 、PINK1/Parkin、BNIP3	增强线粒体质量控制,改善线粒体能量代谢,抑制线粒体凋亡	有氧运动、 抗阻运动	Bugge et al., 2023; Cheng et al., 2022; Park et al., 2018; Swain et al., 2023; Thapak et al., 2023
NGF	大脑	Akt/Bad、PGC-1 α	增强线粒体质量控制,改善线粒体能量代谢,缓解线粒体氧化应激,抑制线粒体凋亡	急性运动、 长期运动	Carito et al., 2012; Chen et al., 2012; Roh et al., 2017; Wu et al., 2020a
NT-3	大脑	PI3K/Akt、ERK	改善线粒体能量代谢,缓解线粒体氧化应激,抑制线粒体凋亡	有氧运动、 抗阻运动	Liot et al., 2004; Safina et al., 2015
GDNF	大脑	暂未见报道	增强线粒体质量控制,改善线粒体能量代谢	有氧运动、 长期运动	Conway et al., 2020; Jiang et al., 2023

IGF-1	骨骼肌	CREB/PGC-1 α 、PI3K/Akt、MFN1、PI3K/PDK1/Akt、GSK3 β /NF- κ B/NLRP3、NIX、PINK1、DRP1	增强线粒体质量控制,改善线粒体能量代谢,缓解线粒体氧化应激,抑制线粒体凋亡	急性运动、 有氧运动	Bayod et al., 2011; Cardoso et al., 2021; Yang et al., 2021
FGF21	肝脏	SIRT1/PGC-1 α 、AMPK/PGC-1 α 、AMPK/FoxO3a/SIRT6、NRF2/HO-1、AMPK/SIRT1/PGC-1 α	增强线粒体质量控制,改善线粒体能量代谢,缓解线粒体氧化应激,抑制线粒体凋亡	急性运动、 有氧运动	Fang et al., 2020; Katsu-Jimenez et al., 2019; Liu et al., 2020; Makela et al., 2014; Sa-Nguanmoo et al., 2018; Wang et al., 2023b
IL-6	骨骼肌	AMPK、PGC-1 α /NRF1/TFAM	增强线粒体质量控制,改善线粒体能量代谢,抑制线粒体凋亡	急性运动	Funk et al., 2011; Lykhus et al., 2019; Reihmane et al., 2016; Sacks et al., 2018
APN	脂肪	AMPK/PGC-1 α 、AMPK/SIRT3、SIRT3/PRDX3、SMAD3/PGC-1 α 、JAK2/STAT3、HDAC1、DRP1	增强线粒体质量控制,改善线粒体能量代谢,缓解线粒体氧化应激,抑制线粒体凋亡	有氧运动、 抗阻运动	Jian et al., 2022; Liu et al., 2019; Markofski et al., 2014; Wang et al., 2023a; Wu et al., 2020b; Zhang et al., 2022
Apelin	脂肪	PI3K/Akt、ERK1/2、PGC-1 α /PPAR γ 、SIRT1/PINK1/Parkin	增强线粒体质量控制,缓解线粒体氧化应激,抑制线粒体凋亡	有氧运动、 抗阻运动	Chen et al., 2023; Mohseni et al., 2021; Pouresmaeili-Babaki et al., 2018; Salar-Mohammadi et al., 2021
瘦素	脂肪	UCP2、JAK2/STAT3/PGC-1 α 、MFN2、FIS1、PINK1/Parkin	增强线粒体质量控制,改善线粒体能量代谢,缓解线粒体氧化应激,抑制线粒体凋亡	有氧运动、 抗阻运动	Cheng et al., 2020; Ho et al., 2010; Jin et al., 2018; Liu et al., 2017; Rostas et al., 2017
CTRP	脂肪	AMPK/SIRT1/PGC-1 α 、AMPK/NRF2/ARE、AdipoR1/PI3K/Akt	增强线粒体质量控制,缓解线粒体氧化应激,抑制线粒体凋亡	急性运动、 长期运动	Ding et al., 2021; Kon et al., 2023; Sadedghi et al., 2022; Zhao et al., 2019
乳酸	骨骼肌	PGC-1 α /NRF2/TFAM、MFN1/2、DRP1、FIS1、GPR81-ERK1/2	增强线粒体质量控制,改善线粒体能量代谢	急性运动、 长期运动	Holloway et al., 2007; Hu et al., 2021; Park et al., 2021; Shang et al., 2023
BHB	肝脏	PGC-1 α /SIRT3/UCP2、DRP1	增强线粒体质量控制,改善线粒体能量代谢,缓解线粒体氧化应激,调节 Ca ²⁺ 平衡	有氧运动、 长期运动	Gumus et al., 2022; Guo et al., 2018; Hasan-Olive et al., 2019; Laird et al., 2013
Irisin	骨骼肌	α v β 8/Akt、ERK1/2、AMPK、NRF2/GPX4、UCP2、PGC-1 α /TFAM、DRP1、MFN1、OPA1	增强线粒体质量控制,缓解线粒体氧化应激,抑制线粒体凋亡	急性运动、 长期运动	Guo et al., 2021; Tu et al., 2021; Wang et al., 2016; Zhang et al., 2023
Neurturin	骨骼肌	STAT3	暂未见报道	急性运动、 长期运动	Correia et al., 2021; Vanzella et al., 2017; Zhou et al., 2013

4 小结与展望

神经元线粒体功能障碍是导致神经元损伤、诱发中枢神经系统疾病的重要因素。运动诱导代谢响应是运动因子发挥系统生理效应的基础,外周代谢整合系统协同脑分泌运动因子是运动改善神经元线粒体功能障碍的载体;运动通过调节神经营养因子、生神经细胞因子、脂肪细胞因子、能量代谢产物等运动因子分泌,靶向线粒体功能相关信号通路,调控线粒体生物发生、线粒体分裂/融合、线粒体自噬活性和线粒体的能量代谢、氧化应激、凋亡信号等生理进程,改善神经元线粒体功能障碍,实现对神经的支持和保护效应,从而预防和缓解中枢神经系统疾病(图2)。

目前,该领域仍存在较多疑问尚未解决:1)基于整合生理学和系统生物学的视角,机体是否原本已存在运动因子所形成的互作网络,而运动只是改变或调整了该

互作网络,从而促成了器官组织的联系。抑或是运动诱导器官组织分泌运动因子而形成“运动因子网络”,促成了器官组织的联系,从而实现运动的健康效应。2)本研究所阐述运动通过肌、脂、肝、脑运动因子改善神经元线粒体功能障碍机制研究尚处于起步阶段,运动的积极作用可能是“运动因子网络”相互作用、串扰协调的结果,有理由相信大量潜在器官组织、潜在因子或生物活性物质有待挖掘,其分子作用路径更有待明晰。3)鉴于运动诱导运动因子的释放受到多种因素的影响,包括可控因素(运动强度和类型、性别、年龄、体力活动范围)和不可控因素(遗传、生物节律、基线健康水平),在考虑整体效应的同时,运动因子响应运动亦可能存在运动方案差异、器官差异、人种差异、个体差异等特点,揭示运动因子介导的特定运动方案与特定机体适应的精确机制仍面临较大的挑战。

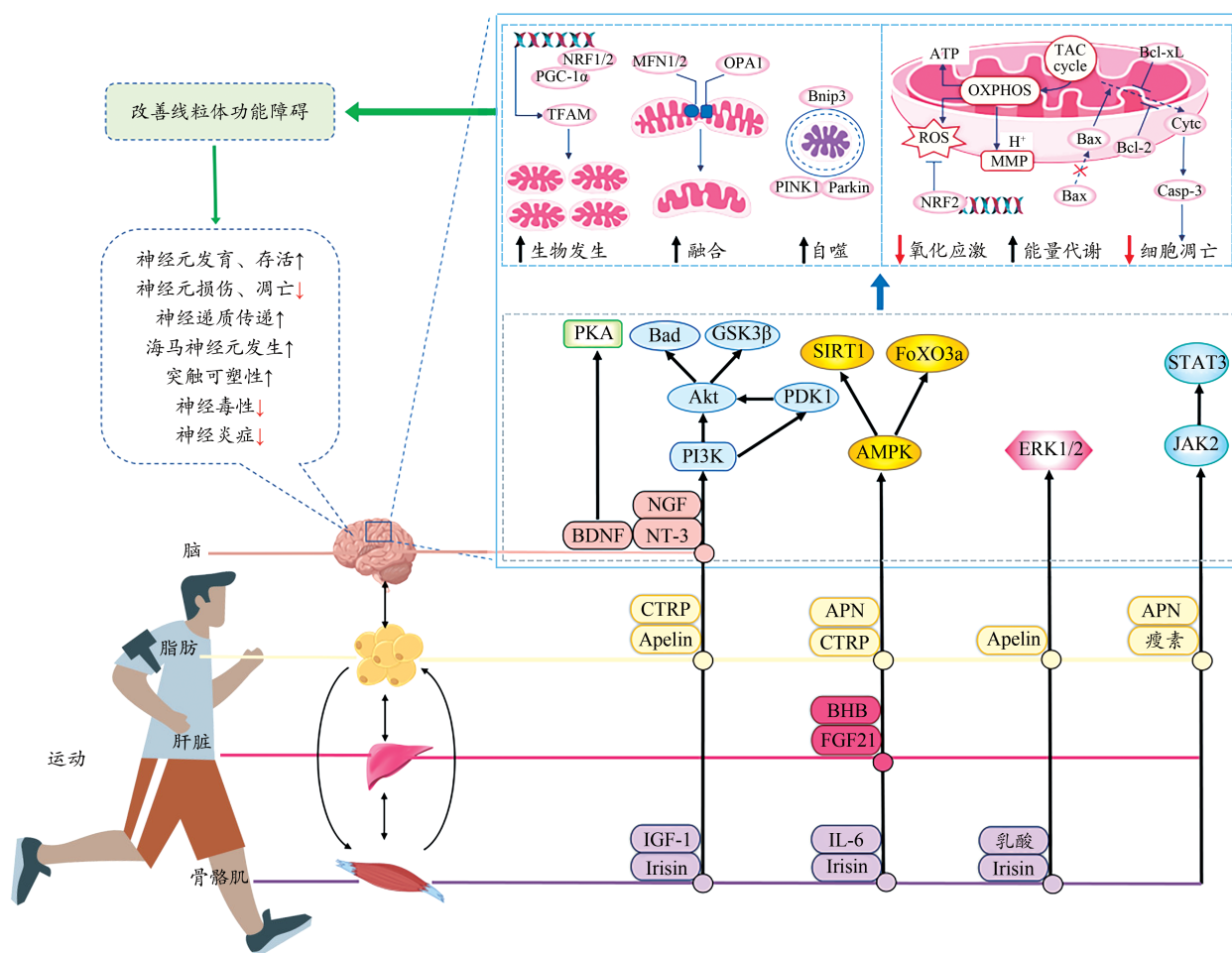


图2 运动因子在运动改善神经元线粒体功能障碍中的作用

Figure 2. Role of Exercise in Alleviating Mitochondrial Dysfunction of Neurons via Exerkines

注:始自运动者的横向线条表示运动因子分泌及其作用过程,其中棕色代表脑因子、黄色代表脂因子、粉色代表肝因子、紫色代表肌因子,与纵向黑色箭头交合(有对应颜色的圆点)表示相应因子主要靶向该信号通路。

参考文献:

崔凯茵, 李茜, 赵杰修, 等, 2022. 线粒体蛋白质稳态在运动延缓和改善阿尔茨海默病中的作用与机制研究进展[J]. 中国体育科技, 58(10):72-80.

胡帅, 武心茹, 徐帅, 等, 2023. 线粒体自噬在运动改善肌肉衰减症中的作用[J]. 中国体育科技, 59(11):82-90.

李翰, 王松涛, 常芸, 2018. 有氧运动和白藜芦醇对糖尿病大鼠海马神经元凋亡的影响[J]. 中国体育科技, 54(5):77-87.

刘文彬, 刘微娜, 漆正堂, 2018. 神经营养因子介导运动的抗抑郁作用[J]. 体育科学, 38(10):54-66.

乔玉成, 2022. 诱导器官(组织)间“对话”:运动健康促进新的解释框架[J]. 上海体育学院学报, 46(8):77-94.

唐晖, 赵一平, 唐朝, 等, 2023. 运动因子应用于微重力领域的研究进展及展望[J]. 中国体育科技, 59(11):40-49.

徐波, 李百侠, 赵娜, 等, 2018. 运动通过改善线粒体功能预防和缓解AD的研究进展[J]. 体育科学, 38(9):72-77.

于凤至, 孙朋, 刘淑卉, 2020. 运动因子在心血管功能中的调控作用及相关机制研究进展[J]. 中国体育科技, 56(5):48-58.

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.

赵梓圳, 付爱玲, 2021. 线粒体治疗:一种新型的线粒体相关疾病的

生物疗法[J]. 生物工程学报, 37(4):1168-1177.

BAYOD S, DEL V J, CANUDAS A M, et al., 2011. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain[J]. J Appl Physiol(1985), 111(5):1380-1390.

BUGGE K O, SIREVAG K, MRDALJ J, et al., 2023. Physical exercise and serum BDNF levels: Accounting for the Val66Met polymorphism in older adults[J]. Cogn Behav Neurol, 36(4):219-227.

BURTSCHER J, MILLET G P, PLACE N, et al., 2021. The muscle-brain axis and neurodegenerative diseases: The key role of mitochondria in exercise-induced neuroprotection [J]. Int J Mol Sci, 22(12):6479-6502.

CARDOSO S, LOPEZ I P, PINEIRO-HERMIDA S, et al., 2021. IGF1R deficiency modulates brain signaling pathways and disturbs mitochondria and redox homeostasis[J]. Biomedicine, 9(2):158-178.

CARITO V, PINGITORE A, CIONE E, et al., 2012. Localization of nerve growth factor (NGF) receptors in the mitochondrial compartment: Characterization and putative role[J]. Biochim Biophys Acta, 1820(2):96-103.

CHEN B, WU J, HU S, et al., 2023. Apelin-13 improves cognitive impairment and repairs hippocampal neuronal damage by activating PGC-1alpha/PPARgamma signaling [J]. Neurochem Res, 48(5):

- 1504-1515.
- CHEN L W, HORNG L Y, WU C L, et al., 2012. Activating mitochondrial regulator PGC-1 α expression by astrocytic NGF is a therapeutic strategy for Huntington's disease[J]. *Neuropharmacol*, 63(4):719-732.
- CHENG S M, LEE S D, 2022. Exercise training enhances BDNF/TrkB signaling pathway and inhibits apoptosis in diabetic cerebral cortex[J]. *Int J Mol Sci*, 23(12):6740-6754.
- CHENG Y, BUCHAN M, VITANOVA K, et al., 2020. Neuroprotective actions of leptin facilitated through balancing mitochondrial morphology and improving mitochondrial function [J]. *J Neurochem*, 155(2):191-206.
- CHOW L S, GERSZTEN R E, TAYLOR J M, et al., 2022. Exerkines in health, resilience and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 18(5):273-289.
- CONWAY J A, INCE S, BLACK S, et al., 2020. GDNF/RET signaling in dopamine neurons in vivo[J]. *Cell Tissue Res*, 382(1):135-146.
- CORREIA J C, KELAHMETOGLU Y, JANNIG P R, et al., 2021. Muscle-secreted neurturin couples myofiber oxidative metabolism and slow motor neuron identity[J]. *Cell Metab*, 33(11):2215-2230.
- DABIN R, WEI C, LIANG S, et al., 2022. Astrocytic IGF-1 and IGF-1R orchestrate mitophagy in traumatic brain injury via exosomal miR-let-7e[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022:3504279.
- DING H, WANG Z, SONG W, 2021. CTRP3 protects hippocampal neurons from oxygen-glucose deprivation-induced injury through the AMPK/Nrf2/ARE pathway[J]. *Hum Exp Toxicol*, 40(7):1153-1162.
- FANG X, MA J, MU D, et al., 2020. FGF21 protects dopaminergic neurons in Parkinson's disease models via repression of neuroinflammation[J]. *Neurotox Res*, 37(3):616-627.
- FERNANDES V, CHOUDHARY M, KUMAR A, et al., 2020. Pro-oxidative and mitochondrial dynamics in aging diabetic brain[J]. *Pharmacol Res*, 159(10):4948-4968.
- FERREIRA A, BINDA K H, SINGULANI M P, et al., 2020. Physical exercise protects against mitochondria alterations in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease[J]. *Behav Brain Res*, 387(11):2607-2624.
- FUNK J A, GOHLKE J, KRAFT A D, et al., 2011. Voluntary exercise protects hippocampal neurons from trimethyltin injury: Possible role of interleukin-6 to modulate tumor necrosis factor receptor-mediated neurotoxicity[J]. *Brain Behav Immun*, 25(6):1063-1077.
- FURLAN A, PETRUS P, 2023. Brain-body communication in metabolic control[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 34(12):813-822.
- GUMUS H, ILGIN R, KOC B, et al., 2022. A combination of ketogenic diet and voluntary exercise ameliorates anxiety and depression-like behaviors in Balb/c mice [J]. *Neurosci Lett*, 77(13):443-461.
- GUO M, WANG X, ZHAO Y, et al., 2018. Ketogenic diet improves brain ischemic tolerance and inhibits NLRP3 inflammasome activation by preventing Drp1-mediated mitochondrial fission and endoplasmic reticulum stress[J]. *Front Mol Neurosci*, 20(11):86-102.
- GUO P, JIN Z, WANG J, et al., 2021. Irisin rescues blood-brain barrier permeability following traumatic brain injury and contributes to the neuroprotection of exercise in traumatic brain injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021:1118981.
- GUO Z, JIANG H, XU X, et al., 2008. Leptin-mediated cell survival signaling in hippocampal neurons mediated by JAK-STAT3 and mitochondrial stabilization[J]. *J Biol Chem*, 283(3):1754-1763.
- GYORKOS A M, MCCULLOUGH M J, SPITSBERGEN J M, 2014. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression and NMJ plasticity in skeletal muscle following endurance exercise[J]. *Neuroscience*, 257(2):111-118.
- HALL J M, GOMEZ-PINILLA F, SAVAGE L M, 2018. Nerve growth factor is responsible for exercise-induced recovery of septo-hippocampal cholinergic structure and function[J]. *Front Neurosci*, 12(12):773-789.
- HASAN-OLIVE M M, LAURITZEN K H, ALI M, et al., 2019. A ketogenic diet improves mitochondrial biogenesis and bioenergetics via the PGC1 α -SIRT3-UCP2 axis[J]. *Neurochem Res*, 44(1):22-37.
- HEO J, NOBLE E E, CALLJ A, 2023. The role of exerkines on brain mitochondria: A mini-review[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 134(1):28-35.
- HO P W, LIU H F, HO J W, et al., 2010. Mitochondrial uncoupling protein-2 (UCP2) mediates leptin protection against MPP+ toxicity in neuronal cells[J]. *Neurotox Res*, 17(4):332-343.
- HOLLOWAY R, ZHOU Z, HARVEY H B, et al., 2007. Effect of lactate therapy upon cognitive deficits after traumatic brain injury in the rat[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 149(9):919-927.
- HONG Y P, LEE H C, KIM H T, 2015. Treadmill exercise after social isolation increases the levels of NGF, BDNF, and synapsin I to induce survival of neurons in the hippocampus, and improves depression-like behavior[J]. *Exerc Nutrition Biochem*, 19(1):11-18.
- HU J, CAI M, SHANG Q, et al., 2021. Elevated lactate by high-intensity interval training regulates the hippocampal BDNF expression and the mitochondrial quality control system[J]. *Front Physiol*, 25(12):914-931.
- HU S, CHENG D, PENG D, et al., 2019. Leptin attenuates cerebral ischemic injury in rats by modulating the mitochondrial electron transport chain via the mitochondrial STAT3 pathway[J]. *Brain Behav*, 9(2):1200-1208.
- JIAN Y, YUAN S, YANG J, et al., 2022. Aerobic exercise alleviates abnormal autophagy in brain cells of APP/PS1 mice by upregulating adipor1 levels[J]. *Int J Mol Sci*, 23(17):9921-9943.
- JIANG X, ZHOU L, SUN Z, et al., 2023. MSCs overexpressing GDNF restores brain structure and neurological function in rats with intracerebral hemorrhage[J]. *Mol Biomed*, 4(1):43-61.
- JIN M F, NI H, LI L L, 2018. Leptin maintained zinc homeostasis against glutamate-induced excitotoxicity by preventing mitophagy-mediated mitochondrial activation in HT22 hippocampal neuronal cells[J]. *Front Neurol*, 9(9):322-334.
- JIN Z, ZHANG Z, KE J, et al., 2021. Exercise-linked irisin prevents mortality and enhances cognition in a mice model of cerebral ischemia by regulating klotho expression[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021:1697070
- JOURDAIN P, ALLAMAN I, ROTHENFUSSER K, et al., 2016. L-Lactate protects neurons against excitotoxicity: Implication of an ATP-mediated signaling cascade[J]. *Sci Rep*, 19(6):250-263.

- KARIMI S A, SALEHI I, TAHERI M, et al., 2021. Effects of regular exercise on diabetes-Induced memory deficits and biochemical parameters in male rats[J]. *J Mol Neurosci*, 71(5):1023-1030.
- KATSU-JIMENEZ Y, GIMENEZ-CASSINA A, 2019. Fibroblast growth factor-21 promotes ketone body utilization in neurons through activation of AMP-dependent kinase[J]. *Mol Cell Neurosci*, 101(10):3415-3432.
- KIM C, PARK S, 2018. IGF-1 protects SH-SY5Y cells against MPP (+)-induced apoptosis via PI3K/PDK-1/Akt pathway[J]. *Endocr Connect*, 7(3):443-455.
- 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.
- KLEMMENSEN M M, BORROWMAN S H, PEARCE C, et al., 2024. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders[J]. *Neurotherapeutics*, 21(1):292-308.
- KON M, TANIMURA Y, 2023. Responses of complement C1q/tumor necrosis factor-related proteins to acute aerobic exercise [J]. *Cytokine*, 161(15):6083-6101.
- KWAK S E, CHO S C, BAE J H, et al., 2019. Effects of exercise-induced apelin on muscle function and cognitive function in aged mice[J]. *Exp Gerontol*, 127(11):710-728.
- LAIRD M D, CLERC P, POLSTER B M, et al., 2013. Augmentation of normal and glutamate-impaired neuronal respiratory capacity by exogenous alternative biofuels[J]. *Transl Stroke Res*, 4(6):643-651.
- LEE B, SHIN M, PARK Y, et al., 2021. Physical exercise-induced myokines in neurodegenerative diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 22(11):5795-5829.
- LEZI E, BURNS J M, SWERDLOW R H, 2014. Effect of high-intensity exercise on aged mouse brain mitochondria, neurogenesis, and inflammation[J]. *Neurobiol Aging*, 35(11):2574-2583.
- LIN M T, BEAL M F, 2006. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases[J]. *Nature*, 443(7113):787-795.
- LIOT G, GABRIEL C, CACQUEVEL M, et al., 2004. Neurotrophin-3-induced PI-3 kinase/Akt signaling rescues cortical neurons from apoptosis[J]. *Exp Neurol*, 187(1):38-46.
- LIU B, LIU J, WANG J, et al., 2019. Adiponectin protects against cerebral ischemic injury through AdipoR1/AMPK pathways [J]. *Front Pharmacol*, 10:597-618.
- LIU W, LIU J, XIA J, et al., 2017. Leptin receptor knockout-induced depression-like behaviors and attenuated antidepressant effects of exercise are associated with STAT3/SOCS3 signaling [J]. *Brain Behav Immun*, 61:297-305.
- LIU Y, YAU S Y, LIANG Q, et al., 2020. FGF21 mediates the antidepressant effects of exercise by coordinating the crosstalk between central and peripheral organs [J]. *Human Behav Brain*, doi: 10.37716/HBAB.2020010102.
- LYKHMUS O, KALASHNYK O, KOVAL L, et al., 2019. Mesenchymal stem cells or interleukin-6 improve episodic memory of mice lacking alpha7 nicotinic acetylcholine receptors [J]. *Neuroscience*, 413:31-44.
- MAKELA J, TSELYKH T V, MAIORANA F, et al., 2014. Fibroblast growth factor-21 enhances mitochondrial functions and increases the activity of PGC-1alpha in human dopaminergic neurons via Sirtuin-1[J]. *Springerplus*, 2(3):2-14.
- MARKHAM A, CAMERON I, BAINS R, et al., 2012. Brain-derived neurotrophic factor-mediated effects on mitochondrial respiratory coupling and neuroprotection share the same molecular signaling pathways[J]. *Eur J Neurosci*, 35(3):366-374.
- MARKOFSKI M M, CARRILLO A E, TIMMERMAN K L, et al., 2014. Exercise training modifies ghrelin and adiponectin concentrations and is related to inflammation in older adults[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 69(6):675-681.
- MOHSENI F, GARMABI B, KHAKSARI M, 2021. Apelin-13 attenuates spatial memory impairment by anti-oxidative, anti-apoptosis, and anti-inflammatory mechanism against ethanol neurotoxicity in the neonatal rat hippocampus[J]. *Neuropeptides*, 87:102130.
- PARK H S, KIM C J, KWAK H B, et al., 2018. Physical exercise prevents cognitive impairment by enhancing hippocampal neuroplasticity and mitochondrial function in doxorubicin-induced chemobrain[J]. *Neuropharmacology*, 133:451-461.
- PARK J, KIM J, MIKAMI T, 2021. Exercise-induced lactate release mediates mitochondrial biogenesis in the hippocampus of mice via monocarboxylate transporters[J]. *Front Physiol*, 12:736905.
- POURESMAEILI-BABAKI E, ESMAEILI-MAHANI S, ABBASNEJAD M, et al., 2018. Protective effect of neuropeptide Apelin-13 on 6-Hydroxydopamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y dopaminergic cells: Involvement of its antioxidant and antiapoptotic properties[J]. *Rejuvenation Res*, 21(2):162-167.
- REIHMANE D, GRAM M, VIGELSO A, et al., 2016. Exercise promotes IL-6 release from legs in older men with minor response to unilateral immobilization[J]. *Eur J Sport Sci*, 16(8):1039-1046.
- ROH H T, CHO S Y, YOON H G, et al., 2017. Effect of exercise intensity on neurotrophic factors and blood-brain barrier permeability induced by oxidative-nitrosative stress in male college students[J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 27(3):239-246.
- ROSTAS I, POTO L, MATRAI P, et al., 2017. In middle-aged and old obese patients, training intervention reduces leptin level: A meta-analysis[J]. *PLoS One*, 12(8):2801-2824.
- RUSSELL O M, GORMAN G S, LIGHTOWLERS R N, et al., 2020. Mitochondrial diseases: Hope for the future[J]. *Cell*, 181(1):168-188.
- SACKS D, BAXTER B, CAMPBELL B, et al., 2018. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 13(6):612-632.
- SADEGHI R, KESHAVARZ S, KARGARFARD M, et al., 2022. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on adiponectin and CTRP-9 levels in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Appl Health Studies in Sport Physiol*, 9(2):173-187.
- SAFDAR A, SALEEM A, TARNOPOLSKY M A, 2016. The potential of endurance exercise-derived exosomes to treat metabolic diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 12(9):504-517.
- SAFINA D R, SURIN A M, PINELIS V G, et al., 2015. Effect of neurotrophin-3 precursor on glutamate-induced calcium homeostasis deregulation in rat cerebellum granule cells [J]. *J Neurosci Res*, 93(12):1865-1873.
- SALAR-MOHAMMADI S, MOGHARNASI M, MAREFATI H, et al.,

2021. Effects of different exercise intensities on serum levels of apelin and chemerin in male wistar rats [J]. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 25(6):11597-11602.
- SA-NGUANMOO P, TANAJAK P, KERDPHOO S, et al., 2018. FGF21 and DPP-4 inhibitor equally prevents cognitive decline in obese rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 97:1663-1672.
- SHANG Q, BIAN X, ZHU L, et al., 2023. Lactate mediates high-intensity interval training-induced promotion of hippocampal mitochondrial function through the GPR81-ERK1/2 pathway [J]. *Antioxidants (Basel)*, 12(12):2087-2105.
- SINCLAIR P, BARANOVA A, KABBANI N, 2021. Mitochondrial disruption by amyloid beta 42 identified by proteomics and pathway mapping [J]. *Cells*, 10(9):2380-2393.
- SLEIMAN S F, HENRY J, AL-HADDAD R, et al., 2016. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate [J]. *eLife*, 5(2):15092-15110.
- SWAIN M, K S S, TAPIA K, et al., 2023. Brain-derived neurotrophic factor protects neurons by stimulating mitochondrial function through protein kinase A [J]. *J Neurochem*, 167(1):104-125.
- THAPAK P, SMITH G, YING Z, et al., 2023. The BDNF mimetic R-13 attenuates TBI pathogenesis using TrkB-related pathways and bioenergetics [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1869(7):781-808.
- TU T, YIN S, PANG J, et al., 2021. Irisin contributes to neuroprotection by promoting mitochondrial biogenesis after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Front Aging Neurosci*, 13(64):215-230.
- VANZELLA C, NEVES J D, VIZUETE A F, et al., 2017. Treadmill running prevents age-related memory deficit and alters neurotrophic factors and oxidative damage in the hippocampus of Wistar rats [J]. *Behav Brain Res*, 334:78-85.
- WALZIK D, WENCES C T, ZIMMER P, et al., 2024. Molecular insights of exercise therapy in disease prevention and treatment [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 9(1):138-172.
- WANG C, CHANG Y, ZHU J, et al., 2023. AdipoRon mitigates tau pathology and restores mitochondrial dynamics via AMPK-related pathway in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Neurol*, 363(11):4355-4375.
- WANG F, WANG L, SUI G, et al., 2021. IGF-1 Alleviates mitochondrial apoptosis through the GSK3beta/NF-kappaB/NLRP3 signaling pathway in LPS-treated PC-12 cells [J]. *J Mol Neurosci*, 71(6):1320-1328.
- WANG J, ZHU Q, WANG Y, et al., 2022. Irisin protects against sepsis-associated encephalopathy by suppressing ferroptosis via activation of the Nrf2/GPX4 signal axis [J]. *Free Radic Biol Med*, 187:171-184.
- WANG R, WANG J, ZHANG Z, et al., 2023. FGF21 alleviates endothelial mitochondrial damage and prevents BBB from disruption after intracranial hemorrhage through a mechanism involving SIRT6 [J]. *Mol Med*, 29(1):165-183.
- WANG S, PAN J, 2016. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 474(1):22-28.
- WEI F Y, TOMIZAWA K, 2018. tRNA modifications and islet function [J]. *Diabetes Obes Metab*, 20(Suppl 2):20-27.
- WU P, SHI X, LUO M, et al., 2020a. Taurine inhibits neuron apoptosis in hippocampus of diabetic rats and high glucose exposed HT-22 cells via the NGF-Akt/Bad pathway [J]. *Amino Acids*, 52(1):87-102.
- WU X, LUO J, LIU H, et al., 2020b. Recombinant adiponectin peptide promotes neuronal survival after intracerebral haemorrhage by suppressing mitochondrial and ATF4-CHOP apoptosis pathways in diabetic mice via Smad3 signalling inhibition [J]. *Cell Prolif*, 53(2):12759-12772.
- YANG C, SUI G, LI D, et al., 2021. Exogenous IGF-1 alleviates depression-like behavior and hippocampal mitochondrial dysfunction in high-fat diet mice [J]. *Physiol Behav*, 229(11):3236-3254.
- ZHANG S, WU X, WANG J, et al., 2022. Adiponectin/AdipoR1 signaling prevents mitochondrial dysfunction and oxidative injury after traumatic brain injury in a SIRT3 dependent manner [J]. *Redox Biol*, 54(10):2390-2403.
- ZHANG W, JIN Y, WANG D, et al., 2020. Neuroprotective effects of leptin on cerebral ischemia through JAK2/STAT3/PGC-1-mediated mitochondrial function modulation [J]. *Brain Res Bull*, 156:118-130.
- ZHANG X, XU S, HU Y, et al., 2023. Irisin exhibits neuroprotection by preventing mitochondrial damage in Parkinson's disease [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 9(1):13-31.
- ZHAO L, ZHANG J H, SHERCHAN P, et al., 2019. Administration of rCTRP9 attenuates neuronal apoptosis through AdipoR1/PI3K/Akt signaling pathway after ICH in mice [J]. *Cell Transplant*, 28(6):756-766.
- ZHOU L, TOO H P, 2013. GDNF family ligand dependent STAT3 activation is mediated by specific alternatively spliced isoforms of GFRalpha2 and RET [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1833(12):2789-2802.
- ZONG Y, LI H, LIAO P, et al., 2024. Mitochondrial dysfunction: Mechanisms and advances in therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 9(1):124-153.

(收稿日期:2024-02-19; 修订日期:2024-06-05; 编辑:马婧)