



## 鸚尾素介導運動干預神經精神疾病的潛在機制

章森, 鄒勇, 漆正堂, 劉微娜

### Potential Mechanism of Irisin-Mediated Exercise's Intervention in Neuropsychiatric Diseases

#### 引用本文:

章森, 鄒勇, 漆正堂, 等. 鸚尾素介導運動干預神經精神疾病的潛在機制[J]. 上海體育大學學報, 2023, 47(4): 39-50.

ZHANG Sen, ZOU Yong, QI Zhengtang, et al. Potential Mechanism of Irisin-Mediated Exercise's Intervention in Neuropsychiatric Diseases[J]. *Journal of Shanghai University of Sport*, 2023, 47(4): 39-50.

在線閱讀 View online: <https://doi.org/10.16099/j.sus.2021.08.31.0007>

#### 您可能感興趣的其他文章

##### Articles you may be interested in

##### 運動介導腸道微生物-腸-腦軸調控神經功能的機制

Mechanism of Exercise Regulating Neurological Function by Gut Microbiota-Gut-Brain Axis

上海體育學院學報. 2021, 45(1): 66-77

##### PGC-1 $\alpha$ 介導的“肌腦Crosstalk”與運動的抗抑郁機制——基於整合生物學的反思與展望

PGC-1-mediated Muscle/brain Crosstalk and Antidepressant Effects of Exercise—Reflection and Prospect from Integrative Biology

上海體育學院學報. 2017, 41(4): 57-64

##### 運動緩解阿爾茨海默症與改善認知功能的生物學機制

Biological Mechanism of Exercise Remitting Alzheimer's Disease and Ameliorating Recognition

上海體育學院學報. 2017, 41(1): 25-31

##### 線粒體自噬在運動改善胰島素抵抗中的作用

Role of Mitophagy in Exercise-induced Adaption of Insulin Resistance

上海體育學院學報. 2017, 41(1): 50-54

##### 運動對阿爾茨海默病患者認知功能干預效果的meta分析

Meta-analysis on the Effect of Exercise on the Cognitive Function of Patients with Alzheimer's Disease

上海體育學院學報. 2020, 44(10): 58-67

##### 線粒體介導骨骼肌重塑在運動抵禦癌症惡病質中的作用研究進展

Reserach Development of Mitochondrial-Mediated Skeletal Muscle Remodeling in Exercise Against Cancer Cachexia

上海體育學院學報. 2021, 45(1): 78-85



關注微信公眾號, 獲得更多資訊信息

专题探索

# 鸢尾素介导运动干预神经精神疾病的潜在机制

章森<sup>1,2</sup>, 邹勇<sup>1,2</sup>, 漆正堂<sup>1,2</sup>, 刘微娜<sup>1,2</sup>

(1. 华东师范大学 青少年健康评价与运动干预教育部重点实验室, 上海 200241; 2. 华东师范大学 体育与健康学院, 上海 200241)

**摘要:** 围绕鸢尾素介导运动干预神经精神疾病的最新研究进展, 系统梳理鸢尾素通过作用于中枢神经系统促进产生神经营养因子、改善神经元功能、促进神经元增殖和神经发生、改善脑内能量代谢和氧化应激水平、降低神经毒性作用等功能, 从外周途径阐述鸢尾素信号通路在运动改善抑郁症、阿尔茨海默病、帕金森综合征等神经精神疾病中的作用机制。发现鸢尾素在运动改善神经精神疾病中起着积极的调控作用, 运动诱导的鸢尾素水平会随运动强度的不同而发生改变。肌肉与脑存在着一种以内分泌为主导的通路, 骨骼肌作为一种内分泌器官可调控大脑健康和稳态, 鸢尾素信号通路可介导运动对神经精神疾病的干预。运动引起的骨骼肌收缩产生的鸢尾素通过外周途径调控大脑的脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平, 进而对情绪、认知及神经功能发挥调控作用。

**关键词:** 鸢尾素; 运动; 神经精神疾病; 肌肉因子; 神经保护

**中图分类号:** G804.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-5498(2023)04-0039-12 **DOI:** 10.16099/j.sus.2021.08.31.0007

神经精神疾病是指由遗传、神经生物学和环境等因素相互作用产生的复杂异质性疾病, 包括神经疾病和精神障碍两方面<sup>[1]</sup>。神经精神病学关注的焦点在于评估和缓解脑功能紊乱患者的认知、行为、情绪状态等问题, 其中抑郁症 (Major Depressive Disorder)、精神分裂症 (Schizophrenia)、双相情感障碍 (Bipolar Disorder)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD)、帕金森综合征 (Parkinson Syndrome, PS) 等都被归纳为神经精神疾病<sup>[2]</sup>。神经精神疾病在全球疾病中占据相当大的比重, 极大地增加了患者的伤残损失健康生命年 (Years Lived with Disability)<sup>[3]</sup>, 其具体病理机制仍未完全阐明, 但已有大量研究<sup>[4-5]</sup>证实了身体活动或适度运动对抑郁状态、记忆认知恶化、神经退行性病变的改善作用。骨骼肌对调控机体代谢有重要作用, 同时其产生的肌肉因子介导的生理作用会通过内分泌、自分泌和旁分泌的形式实现肌肉与不同组织的对话<sup>[6]</sup>, 而运动改善神经精神疾病可能是通过肌肉因子介导的。近年

来, 在一些动物研究和体外细胞培养实验<sup>[7-8]</sup>中发现, 鸢尾素 (Irisin) 的产生可能刺激神经元的增殖和分化。基于此, 笔者认为运动可能会通过鸢尾素对大脑产生靶点作用, 以改善神经精神疾病。本文对此类研究进行了梳理与整合, 以期对运动改善神经精神疾病的生理机制研究提供新的视角, 为临床治疗提供新的靶向。

## 1 鸢尾素的发现及运动调控

### 1.1 鸢尾素的表达特异性

鸢尾素的发现离不开含Ⅲ型纤连蛋白域蛋白 5 (fibronectin type III domains containing protein 5, FNDC5)。2002年, 有研究<sup>[9-10]</sup>为寻找和表征不同纤维连接蛋白Ⅲ型结构域, 在过氧化物酶体中发现了FRCP2蛋白和PeP蛋白。此后, 将FRCP2/PeP命名为FNDC5, 并将骨骼肌细胞FNDC5裂解的可溶性片段命名为鸢尾素。2012年, 鸢尾素首次被描述为由骨

收稿日期: 2021-08-31; 修回日期: 2021-09-19

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31871208); 上海市自然科学基金项目 (18ZR1412000)

第一作者简介: 章森 (ORCID: 0000-0002-4686-9161), 男, 湖北阳新人, 华东师范大学博士研究生; 研究方向: 抑郁症运动干预的生理机制, E-mail: zhangsen9411@163.com

通信作者简介: 刘微娜 (ORCID: 0000-0002-9018-8785), 女, 辽宁铁岭人, 华东师范大学教授, 博士, 博士生导师; 研究方向: 抑郁症运动干预的生理机制, E-mail: weina1978@126.com

骨骼肌产生的肌肉因子, 由过表达的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅助活化因子 1 (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  co-activator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 的转基因小鼠肌肉细胞分泌, 受温度和运动刺激调节, 并参与调控能量代谢相关途径<sup>[11]</sup>。PGC-1 $\alpha$  的表达上调会刺激 FNDC5 的基因表达, 并促进跨膜蛋白 FNDC5 的合成<sup>[12]</sup>。PGC-1 $\alpha$  作为调控因子对人体和动物骨骼肌中的 FNDC5/鸢尾素均有调控作用。在动物研究<sup>[13]</sup> 中发现, 鸢尾素不仅存在于骨骼肌、心肌, 还存在于脑、肝脏、胰腺、脾脏等组织。Zhong 等<sup>[14]</sup> 综述了鸢尾素对骨骼成骨细胞的影响, 但目前尚未明确骨源性鸢尾素的存在。尽管鸢尾素表达于多个组织, 但有研究<sup>[15]</sup> 发现, 运动时鸢尾素水平的上升主要来自骨骼肌, 且运动与脂肪组织共同参与鸢尾素水平反馈调节。近年鸢尾素表达也被认为是全身性低频振幅 (low frequency whole body vibration) 诱导肌肉组织表达产生的蛋白激素, 并具有神经保护和促进脑神经受损康复的作用<sup>[16]</sup>。

## 1.2 鸢尾素的转运途径

鸢尾素的转运主要通过血液循环实现且具有血脑屏障通透性, 其分子功能的发挥依赖存在于靶组织的受体分布水平, 目前关于脑内鸢尾素受体表达的研究仍较为有限。鸢尾素的发现者 Spiegelmen 在骨细胞和脂肪细胞中发现了鸢尾素通过细胞表面  $\alpha$ V $\beta$ 5 整合素受体 ( $\alpha$ V $\beta$ 5 integrin receptor) 发挥着促进骨细胞存活的作用, 而鸢尾素的靶组织包括骨骼、脂肪、肠道、脑以及肌肉等, 其他组织的鸢尾素作用受体极有可能与整合素受体家族有关<sup>[17-18]</sup>。近期 Spiegelmen 的研究团队<sup>[19]</sup> 发现, 在海马神经元中合成的鸢尾素会与细胞表面  $\alpha$ V $\beta$ 3 和  $\alpha$ V $\beta$ 5 整合素受体结合产生神经分化作用,  $\alpha$ V $\beta$ 5 整合素受体复合物主要位于星形胶质细胞。另一项研究<sup>[20]</sup> 也证实了鸢尾素与  $\alpha$ V $\beta$ 5 整合素受体在人类婴儿海马和大脑皮层的共表达。尽管这些研究发现了鸢尾素受体在脑组织和星形胶质细胞中的作用, 但鸢尾素受体在体水平的激活或抑制是否会产生相应的行为变化目前仍有待证实。运用定量质谱技术分析人体循环鸢尾素水平, 证实了人体内鸢尾素以 ATA 作为起始密码子合成, 并发现在久坐人群中循环质量浓度约为 3.6 ng/mL, 而在有氧间歇训练人群中, 其质量浓度可达到约 4.3 ng/mL<sup>[21]</sup>。在健康人群的脑脊液和血清中发现, 脑脊液的鸢尾素水平和脑脊液/血浆鸢尾素比值呈正相关关系, 脑脊液鸢

尾素水平可能与年龄相关且男性循环鸢尾素水平高于女性, 其机制可能与血脑屏障饱和转运机制相关<sup>[22]</sup>。目前研究<sup>[23]</sup> 认为, 脑脊液鸢尾素水平的升高可能与血脑屏障的蛋白转运体、胞外囊泡转运或表皮细胞结连蛋白的致密性相关, 而人体脑脊液的鸢尾素水平受年龄、性别、代谢状态影响。这证实了鸢尾素在人体血浆和脑脊液中的存在, 且这种存在状态受多种途径影响, 可能涉及运动方式及强度、个体年龄及性别、身体质量指数、代谢性疾病等<sup>[24-25]</sup>。以上研究表明, 无论是中枢神经组织还是骨骼肌组织, 鸢尾素的表达似乎存在一种“对话”机制, 并在外周与中枢之间起到中介作用, 而血液循环可能是其主要运输途径, 关于是否存在其他转运途径 (如免疫途径、神经传递途径), 目前尚不明确。

## 1.3 运动对鸢尾素水平的调控

鸢尾素在运动改善神经系统功能的作用研究中发挥着中介作用。如表 1 所示, 不同年龄、性别、人群以及运动方式对鸢尾素水平变化的影响存在一定差异。对于健康人群而言, 单次大负荷耐力运动可能对鸢尾素水平有显著影响。有研究<sup>[26]</sup> 显示 8 周的耐力骑行训练会使中老年人的鸢尾素水平上升。也有研究<sup>[27]</sup> 显示抗阻运动未使健康人群的鸢尾素水平发生变化, 这可能是由运动刺激的不同或运动环境、样本采集等方面的因素所导致的。12 周的健步走和力量训练会对老年人的认知改善有积极效益, 这可能与长期运动诱导的鸢尾素、脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平上升有关<sup>[28-29]</sup>。有研究<sup>[30]</sup> 认为, 运动虽未诱导鸢尾素水平显著上升, 但相较于对照组水平的下降, 运动维持了鸢尾素的稳态, 对机体健康水平同样具有维持作用。由表 1 可知, 老年人群、肥胖人群和代谢疾病人群可能对运动诱导的鸢尾素水平提高更敏感, 其产生的健康效益也更显著。总体而言, 有氧运动和抗阻运动、长期运动和短期运动都能在不同程度上对鸢尾素水平和人体健康产生影响, 其具体作用机制仍需更多运动医学临床证据来支撑。在基础研究中, 并未发现性别因素对结果产生的影响, 但不同运动方式均能促进鸢尾素水平的提升。此外, 肥胖小鼠模型的血清中未产生鸢尾素水平变化, 但骨骼肌中产生了分子水平变化, 这一现象和运动诱导肥胖小鼠分子变化的时效性有关, 提示运动并未即刻影响这类动物模型的鸢尾素水平, 而是通过分子变化影响质量浓度变化的<sup>[31-32]</sup>。



表1 鸢尾素水平的运动调控  
Table 1 The level change of irisin in exercise

文献编号	实验对象	干预方式	干预结果
[33]	健康成年男性	持续20 d, 每天2次HIIT	与静息状态相比, 训练后肌肉中FNDC5 mRNA表达升高, 且静息时总体水平显著上升
[34]	健康成年男性	单次马拉松	血清鸢尾素水平上升1.1倍
[35]	健康成年人	间歇性冲刺训练	运动后血浆BDNF水平即刻上升, 鸢尾素水平无变化
[36]	健康成年人	最大负荷运动, 达到最大摄氧量	单次最大强度运动后可以显著提高血液循环鸢尾素水平
[27]	健康成年人	每周3次, 共24周抗阻练习	抗阻运动并未改变血液循环的鸢尾素水平
[37]	健康成年人	耐力训练和力量训练(每周1~5次)	单次高强度耐力训练和力量训练血清鸢尾素水平上升, 但FNDC5表达无变化
[38]	青少年	单次时长50 min, 强度80%VO <sub>2max</sub> 的力竭运动	力竭运动后10 min, 鸢尾素水平上升
[39]	青少年	每周2次有氧运动和无氧运动, 持续3个月	青少年的BDNF水平上升, 女性静息鸢尾素水平下降, 而男性无变化
[40]	男性代谢疾病患者	HIIT, 中等强度运动, 抗阻练习	运动增加了血液循环鸢尾素水平, 且这与机体代谢功能异常无关
[41]	超重男性	步行运动12周	血清鸢尾素水平提高
[42]	超重女性	有氧运动、有氧无氧混合运动12周	血清鸢尾素水平提高, 胰岛素抵抗下降
[30]	肥胖男性	24周有氧运动, 每周3次	血浆FNDC5/鸢尾素水平维持不变
[28]	老年女性	12周健步走, 每次持续1 h, 60%~70%HR <sub>max</sub>	认知功能改善, BDNF水平、鸢尾素水平上升
[29]	老年人	12周力量练习, 每次1 h, 每周2次	血液循环鸢尾素水平上升
[43]	雄性大鼠	每周3次, 共8周的跑台训练和负重攀爬抗阻训练	FNDC5 mRNA表达提高, 胰岛素抵抗改善
[44]	雄性大鼠	每周6次, 每次进行1 h的60%VO <sub>2max</sub> 跑台运动	血清鸢尾素水平上升, 骨骼肌FNDC5、PGC1 $\alpha$ 表达上升
[45]	雄性大鼠	一次性下坡跑	骨骼肌FNDC5表达上升, 血清鸢尾素水平升高
[46]	雄性大鼠	每周3次, 共6周, 离心阻力训练	骨骼肌PGC-1 $\alpha$ 表达上升, 血清鸢尾素水平升高
[47]	雌性小鼠	每周5次, 共4周的跑台运动	抑郁行为改善, 海马齿状回神经发生标记蛋白表达升高、FNDC5/鸢尾素水平上升
[48]	雄性小鼠	6周跑轮运动	抑郁行为改善, 脑部和白色脂肪组织鸢尾素水平上升
[29]	雄性小鼠	每周3次, 共12周的爬梯抗阻训练	骨骼肌鸢尾素表达升高
[49]	雄性小鼠	90 min急性游泳运动	骨骼肌FNDC5蛋白表达提高, 血清鸢尾素水平有上升趋势
[50]	雄性小鼠	每周5次, 共5周的游泳练习	海马FNDC5/鸢尾素、BDNF表达上升, 改善长时程增强作用, 增强突触可塑性, 改善A $\beta$ 蛋白引起的记忆力下降
[31]	高脂肥胖小鼠	8周跑台运动	腓肠肌FNDC5表达显著升高, 血清鸢尾素水平显著下降
[32]	高脂肥胖小鼠	急性有氧运动	骨骼肌PGC-1 $\alpha$ 、FNDC5表达升高, 血清鸢尾素未发现变化

注: HIIT表示高强度间歇运动, VO<sub>2max</sub>表示最大摄氧量, HR<sub>max</sub>表示最大心率。

## 2 鸢尾素介导运动对神经系统的调控作用

神经精神疾病常伴有神经功能紊乱的病理特征, 作为鸢尾素的重要靶组织, 中枢神经系统的功能受鸢尾素调节。运动会使神经系统功能产生保护作用, 且越来越多的研究结果也指向了鸢尾素的作用, 主要集中在提高突触可塑性、促进高神经营养因子表达、改善神经炎症等方面(图1)。

### 2.1 鸢尾素介导突触可塑性的运动调控

突触是神经元物质、信号传递的基础结构, 突触可塑性是一种使大脑进行自我修复的适应性变化, 包括突触数量、结构和功能的变化。谷氨酸能突触可塑性主要包括长时程增强(Long-Term Potentiation, LTP)、长时程抑制(Long-Term Depression, LTD), 其功能为调

节突触连接的增强和减弱, 这一过程的稳态和脑认知功能紧密相关<sup>[51]</sup>。运动诱导的鸢尾素水平变化会影响突触可塑性, 对外周或脑的FNDC5/鸢尾素的阻断会使神经突触的LTP水平降低, 进而影响记忆功能, 而外周鸢尾素的表达保护了记忆功能, 对神经系统的稳态起到了维持作用, 因此鸢尾素也被认为“挽救”了神经可塑性<sup>[50]</sup>。脑室注射鸢尾素会提高前额皮质和海马神经可塑性相关基因的表达<sup>[52]</sup>。在细胞水平上, 在原代小鼠胚胎以及人胚胎干细胞源性神经细胞分化为神经元的过程中, FNDC5水平不断升高。在神经元前体细胞中敲除FNDC5基因会阻碍神经元细胞以及星形胶质细胞的成熟进程<sup>[7]</sup>, 对FNDC5的过表达提高了大脑皮层神经元细胞神经成熟标记物的表达, 而FNDC5的敲除降低了神经元细胞的存活率<sup>[8]</sup>。4周的跑台运动

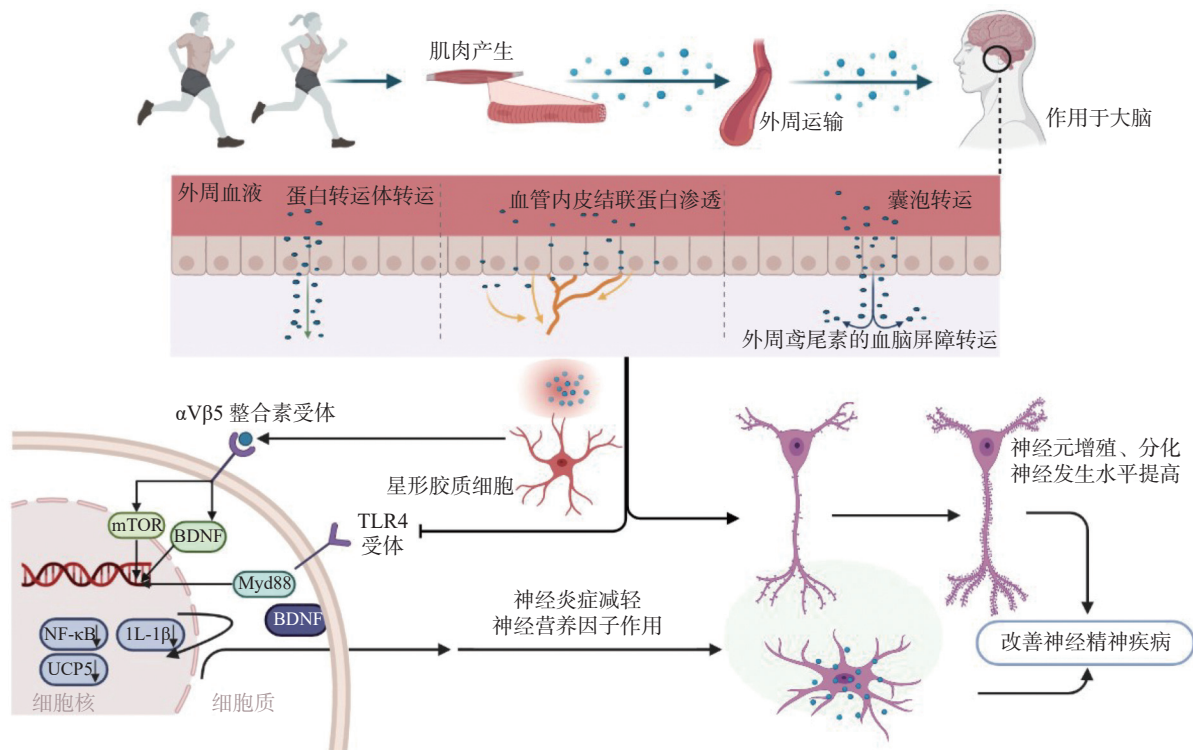


图1 鸢尾素介导运动对神经系统的调控

Figure 1 Effect of irisin-mediated exercises on the nervous system regulation

使小鼠的抑郁行为显著优化,在海马齿状回中发现 FNDC5/鸢尾素/mTOR 信号通路相关的蛋白表达升高,并出现海马神经元分化、增殖的形态学表型<sup>[47]</sup>。综上,鸢尾素信号通路介导神经元的分化成熟、细胞增殖可能是运动调控突触功能的靶点。

### 2.2 鸢尾素介导运动促神经营养因子表达

BDNF 在神经元的稳态维持中起着重要作用,鸢尾素信号通路可能介导了运动促神经营养因子的表达。目前研究认为,外周 FNDC5/鸢尾素表达水平上升会促进脑组织 BDNF 表达的升高。2013 年 Wrann 等<sup>[53]</sup>发现,运动诱导海马中 FNDC5 的表达,并验证了 PGC-1 $\alpha$  调节 FNDC5 基因表达,其中 FNDC5 会对 BDNF 产生调节作用,且外周 FNDC5 过表达会诱导升高海马 BDNF 水平,明确了 PGC-1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF 信号通路。类似研究<sup>[54]</sup>也发现,运动提高了小鼠的 BDNF 水平和 FNDC5 水平,进而使海马的神经发生水平提高,而直接通过慢病毒介导的 FNDC5 表达升高不会改善小鼠的认知功能和提高 BDNF 水平。在关于脑卒中的研究<sup>[55]</sup>中同样发现,鸢尾素脑室注射显著改善了脑卒中小鼠模型的脑损伤状况,这一过程与脑皮质的神经凋亡水平下降、BDNF 水平上升有关。通过外周腹腔注射鸢尾素同样会使小鼠的脑神经营养相关基因表达上

升,这一过程与鸢尾素的外周调控作用有关,利用血脑屏障通透性可在海马中提高 BDNF 的表达<sup>[56]</sup>。此外,临床研究<sup>[57]</sup>也发现,水上运动会提升中老年女性的血清鸢尾素和 BDNF 水平。运动使得鸢尾素和 BDNF 水平与认知记忆任务表现呈正相关关系。

### 2.3 鸢尾素介导运动改善神经炎症

运动可在一定程度上改善神经炎症,使神经免疫功能维持稳态,运动干预的鸢尾素神经保护效应也可能通过神经炎症调控实现。神经炎症常与神经精神疾病相关,并受多种因素诱导,如感染、自身免疫、衰老、脑外伤或脊髓损伤等<sup>[58]</sup>。在这些病理条件下,中枢神经系统的主要免疫细胞——小胶质细胞的激活和多种可溶性因子的分泌成为神经免疫过程的第一道防线<sup>[59]</sup>。脑内神经炎症和免疫细胞激活水平与神经精神疾病的病理进程密切相关,鸢尾素的抗炎作用在体内和体外研究中都得到了验证,且这一过程涉及不同的信号调控机制<sup>[60]</sup>。在海马星形胶质细胞培养中发现,鸢尾素通过抑制 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  信号通路对星形胶质细胞产生炎症抑制作用,包括炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 水平的下降<sup>[61]</sup>。在缺血再灌注损伤模型中,鸢尾素可通过抑制 TLR4/Myd88/NF- $\kappa$ B 信号通路降低炎症水平<sup>[62]</sup>。类似研究<sup>[63]</sup>发现,鸢尾素也能使海马神经元的凋亡减少,下调 IL-

1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的表达水平。在一项脑缺血损伤研究<sup>[64]</sup>中,鸢尾素的尾静脉注射抑制了小鼠小胶质细胞激活、IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达,其机制可能为通过AKT和ERK1/2信号通路的激活保护脑缺血造成的神经元损伤。同时,鸢尾素介导的神经保护作用与其剂量相关,侧脑室注射高剂量鸢尾素会使脑内海马、纹状体、下丘脑等脑区UCP5 mRNA水平升高,使得神经炎症水平下降<sup>[65]</sup>。在对中枢神经系统炎症多发性硬化病患者的干预研究<sup>[66]</sup>中发现,单次和长期自行车训练均会出现鸢尾素升高和IL-6降低趋势。因此, FNDC5/鸢尾素信号通路在运动中被激活,调控海马的小胶质细胞激活水平,改善神经炎症反应<sup>[67]</sup>。

### 3 鸢尾素信号通路在运动改善神经精神疾病中的作用机制

运动与脑功能的研究<sup>[68]</sup>表明,肌肉与脑存在着一种以内分泌为主导的通路,骨骼肌作为一种内分泌器官可调控大脑健康和稳态,鸢尾素信号通路可介导运动对一些神经精神疾病的干预。运动引起骨骼肌收缩产生的鸢尾素通过外周途径调控大脑的BDNF水平,进而对情绪、认知及神经功能发挥调控作用<sup>[69]</sup>。

#### 3.1 鸢尾素介导运动改善抑郁行为

抑郁症的神经营养因子假说认为,抑郁行为的产生与脑组织神经营养因子表达水平降低有关。无论是合成鸢尾素给药还是运动干预中的鸢尾素信号通路,均有可能改善抑郁症的病理过程。研究<sup>[47]</sup>发现,鸢尾素注射可产生抗抑郁作用,同时伴有相关基因表达的改变,4周的跑台运动可使小鼠大脑皮质和海马齿状回的PGC-1 $\alpha$ 、FNDC5、鸢尾素以及BDNF的mRNA水平升高,提示鸢尾素/FNDC5信号通路介导了跑台运动对小鼠抑郁行为的改善并促进海马细胞增殖、神经分化以及神经元细胞存活,产生神经保护作用。此外,还有研究<sup>[48]</sup>发现,跑台运动干预后的小鼠抑郁行为显著减少,鸢尾素在脑、白色脂肪中的水平显著升高,但在血清中并未发生变化,因此推测鸢尾素对大脑情绪、认知能力的改善还可能在外周神经调节机制参与的情况。研究<sup>[19]</sup>证实了运动诱导的鸢尾素变化通过 $\alpha$ V $\beta$ 5整合素受体抑制星形胶质细胞和小胶质细胞的激活。在骨骼肌中,PGC-1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF信号通路受应激调控,BDNF受体酪氨酸激酶受体B(Tropomyosin Receptor Kinase B, TRKB)的磷酸化水平下降,这一改变在运动抗抑郁中发挥着重要作用,自主跑轮运动增

强慢性社会挫败应激的耐受性<sup>[70]</sup>。此外,运动补剂肌酸的外周注射会产生抗抑郁的行为表型,诱导海马中PGC-1 $\alpha$ 、FNDC5、BDNF的mRNA、抗凋亡蛋白水平升高,对海马起到神经保护作用,这提示模拟运动情境下机体的代谢状态可通过鸢尾素介导的信号通路改善抑郁行为<sup>[71]</sup>。

鸢尾素介导的运动抗抑郁作用还可能涉及抑郁相关脑区的物质代谢,通过增加前额皮质葡萄糖转运蛋白(GLUT)的磷酸化水平,激活AMPK信号通路改善抑郁行为<sup>[72]</sup>。皮下注射鸢尾素显著增加了前额皮质星形胶质细胞的己糖激酶和细胞膜上的GLUT-4的活性,表明增加前额皮质线粒体活性可能是鸢尾素改善抑郁行为的机制之一<sup>[72]</sup>。星形胶质细胞作为脑能量代谢的关键部分,其功能的损坏可能会增加神经功能紊乱的程度<sup>[73]</sup>。应激诱导的星形胶质细胞ATP释放减少是重度抑郁病理进程的关键因素,前额皮质线粒体呼吸链复合物活性在小鼠慢性应激造模后受到抑制<sup>[74]</sup>。目前有证据显示,运动可通过调控星形胶质细胞和小胶质细胞的激活状态和代谢水平减少抑郁行为的产生,并对脑内免疫水平的稳态起维持作用<sup>[75]</sup>。因此,鸢尾素介导的抗抑郁作用也可通过调节脑能量代谢和免疫稳态实现。

在临床研究<sup>[76]</sup>上,鸢尾素对慢性阻塞性肺炎患者的情绪受损起到恢复作用,并伴有BDNF水平的升高,提示鸢尾素介导的抗抑郁作用可能与BDNF水平升高有关。有研究<sup>[77]</sup>认为,血管紧张素转移酶(ACE2)作为冠状病毒SARS-CoV2的受体在病理状态下激活会诱导炎症发生和神经元凋亡,而在运动状态下虽然也会激活ACE2水平,但其下游信号通路与抗炎水平和抗纤维化过程相关。这种变化对新型冠状病毒感染患者的情绪有改善作用,其信号通路与PGC-1 $\alpha$ /FNDC5/鸢尾素相关。无论是动物研究还是临床研究,鸢尾素介导的运动抗抑郁通路尚未明晰,仍有待进一步探究。

#### 3.2 鸢尾素介导运动改善阿尔茨海默病

AD是一种常见的神经精神疾病,具有认知衰退的病理特征,同时伴有脑内A $\beta$ 蛋白沉积、神经原纤维缠结以及氧化应激等生理变化<sup>[78]</sup>。鸢尾素在缓解AD病理进程中常通过调控BDNF信号通路改善认知功能,而BDNF控制多巴胺信号通路,影响多巴胺能神经元,进而调节杏仁核、前额皮层和海马的突触可塑性和神经发生<sup>[79]</sup>。鸢尾素干预同样能通过JAK/STAT信号通路改善小鼠的认知功能,抑制海马炎症信号通路的激



活,这在细胞水平上已得到验证<sup>[61]</sup>。因此,鸢尾素促进海马神经发生和神经元分化可能是通过调控神经发生相关的 STAT 信号通路实现的<sup>[8]</sup>。鸢尾素还可降低 A $\beta$  蛋白毒性抑制胶质细胞中 IL-6 和 IL-1 $\beta$  的产生,降低 COX-2 和 AKT 的磷酸化水平,这一过程与胶质细胞 NF- $\kappa$ B 信号分子的抑制有关,对认知功能的改善有积极作用<sup>[61]</sup>。

脑内糖代谢紊乱和胰岛素信号通路受损也被认为与学习记忆能力下降有关。脑的内皮细胞 GLUT1 缺失会加重 AD 症状,而血清鸢尾素水平、FNDC5 基因多态性与糖代谢和胰岛素抵抗有关<sup>[80]</sup>。研究<sup>[81]</sup>发现, FNDC5/鸢尾素的过表达会改善胰岛素抵抗,提高红细胞膜的 GLUT 水平,这提示鸢尾素改善 AD 也可能是通过影响脑内糖代谢和胰岛素途径实现的。此外,神经元细胞膜上淀粉样前体蛋白(Amyloid Precursor Protein, APP)也受 PGC-1 $\alpha$ /FNDC5/鸢尾素信号通路调控<sup>[82]</sup>。AD 患者脑中的 A $\beta$  蛋白形成是由膜整合蛋白酶复合物  $\gamma$ -secretase 切割 APP 的胞外段形成的,这一过程受  $\beta$ -淀粉样前体蛋白裂解酶(Beta site APP Cleaving Enzyme, BACE)调控。也有研究<sup>[83]</sup>证实 PGC-1 $\alpha$  会对 BACE 起调控作用,进而抑制 A $\beta$  蛋白沉积,同样鸢尾素的前体 FNDC5 也被证明可以通过减少 APP 的跨膜 C 端片段抑制 A $\beta$  蛋白沉积。鸢尾素介导的 AD 改善可能还与 Tau 蛋白的表达水平下降有关,鸢尾素注射会减少 Tau 蛋白转基因鼠海马及血清的 Tau 蛋白磷酸化,提示鸢尾素水平的升高可能会通过影响 Tau 蛋白的修饰水平改善 AD 症状<sup>[84]</sup>。

运动诱导的鸢尾素内源性表达与 AD 的干预治疗密切相关。运动锻炼作为一种非药物干预手段能促进 AD 患者的海马 FNDC5/鸢尾素水平升高。有研究<sup>[50]</sup>发现,AD 模型小鼠海马和脑脊液的 FNDC5/鸢尾素水平下降,5 周的游泳运动能显著改善小鼠的认知损伤。在老年大鼠中,海马 BDNF、FNDC5、mTOR、NF- $\kappa$ B 的异常表达与认知行为异常表型相关,90 d 的自主跑轮运动能有效缓解大鼠与年龄相关的认知行为异常,说明运动对鸢尾素信号通路的调节改善了认知衰退<sup>[85]</sup>。运动时肌肉代谢产物——乳酸可能通过 FNDC5/鸢尾素信号通路介导运动对学习、记忆功能的改善。小鼠的跑台运动导致肌肉乳酸增加,乳酸通过循环系统穿过血脑屏障转运至海马体,促使学习和记忆能力得到改善,这一过程可能与海马的 SIRT1/PGC1 $\alpha$ /FNDC5

信号通路有关<sup>[86]</sup>。乳酸可激活 NAD<sup>+</sup>-依赖性组蛋白去乙酰化酶(NAD<sup>+</sup>-dependent histone deacetylase sirtuin1, SIRT1),而 SIRT1 依赖的海马 BDNF/TRKB 信号通路的激活使运动产生了对学习和记忆有益的作用,这些结果揭示了运动诱导 BDNF 产生的内源性机制,并确定鸢尾素信号通路的激活与急性运动(acute exercise)诱导的乳酸堆积有关<sup>[86]</sup>。临床研究<sup>[28]</sup>证实,12 周规律的健步走使老年女性血清的鸢尾素和 BDNF 水平显著提高,同时有效改善认知水平。因此, FNDC5/鸢尾素是运动改善 AD 患者突触功能和记忆水平的新介质,而促进鸢尾素水平提高成为保护认知功能和修复突触连接的新策略。

### 3.3 鸢尾素介导运动干预帕金森综合征

PS 的病理进程主要是由脑黑质致密部内 Lewy 小体的聚集、纹状体多巴胺减少和多巴胺能神经元的逐渐衰退引起的,伴有震颤、运动能力和认知能力下降等症状。长期和短期有氧运动或高强度间歇运动(HIIT)均能改善 PS 患者的步态和身体平衡性<sup>[87-88]</sup>。近年有研究开始探讨 FNDC5/鸢尾素信号通路在 PS 治疗中的潜在作用。研究<sup>[89]</sup>发现,2 型糖尿病患者会通过 PLK2(Polo-Like Kinase-2)激酶介导线粒体功能紊乱,上调 ROS 和多巴胺能神经元 SNCA 基因编码的  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein)的表达水平,这表明 PS 的病理进程可能与胰岛素抵抗有关,且 SNCA 在其中起潜在靶点作用。对 PGC-1 $\alpha$ /BDNF 信号通路的过表达会抑制 ROS 产生并促使 PLK2 过激活,导致 SNCA 磷酸化水平下降,因此推测其中间信号通路有可能由 FNDC5/鸢尾素等分子介导。PS 模型大鼠进行跑台运动后发现,运动诱导的 BDNF 和胶质细胞营养因子(GDNF)在纹状体中的表达增加,同时神经发生标志物 BrdU 的数量显著增加,提示运动会提高 PS 模型大鼠的神经元分化水平、改善恶化的运动功能<sup>[90]</sup>。研究<sup>[91]</sup>发现,16 周的跑台运动使 PS 模型大鼠的纹状体中 PGC-1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF 信号表达水平有所降低,提示这一信号通路可能介导运动对 PS 的干预作用,且对多巴胺神经元变性和毒性作用的抵抗,说明产生了神经保护作用。另一项研究<sup>[92]</sup>指出,鸢尾素诱导 PS 模型大鼠脑黑质和纹状体酪氨酸羟化酶神经元增加,提示鸢尾素对神经元变性和凋亡有抑制作用。

虽然 PS 的病理机制靶点仍未明确,但通过调节鸢尾素水平降低炎症水平和氧化应激水平是一个值得深

人探究的方向,其中与鸢尾素相关的神经营养因子表达可能在多条分子信号通路中发挥作用。余锋等<sup>[93]</sup>也认为,运动对神经营养因子表达的调控,可能会作用于神经元,改善脑的神经可塑性,促进神经元的增殖和存活,缓解氧化应激损伤、线粒体功能障碍和神经炎症,从而调控 PS 病理进程。

#### 4 结束语

本文系统梳理了鸢尾素通过作用于中枢神经系统

促进神经营养因子产生、改善神经元功能、促进神经元增殖和神经发生、改善脑内能量代谢和氧化应激水平、降低神经毒性作用等功能。鸢尾素在运动改善神经精神类疾病中起着积极的调控作用(图 2),运动诱导的鸢尾素水平会随运动强度的不同而发生改变。在一些靶向治疗抑郁症、AD、PS 的研究中,虽有证据表明运动通过鸢尾素信号通路作用于脑组织对这些疾病产生了改善作用,但仍需更多临床证据证明鸢尾素介导运动改善大脑的情绪状态和认知功能的潜在机制。

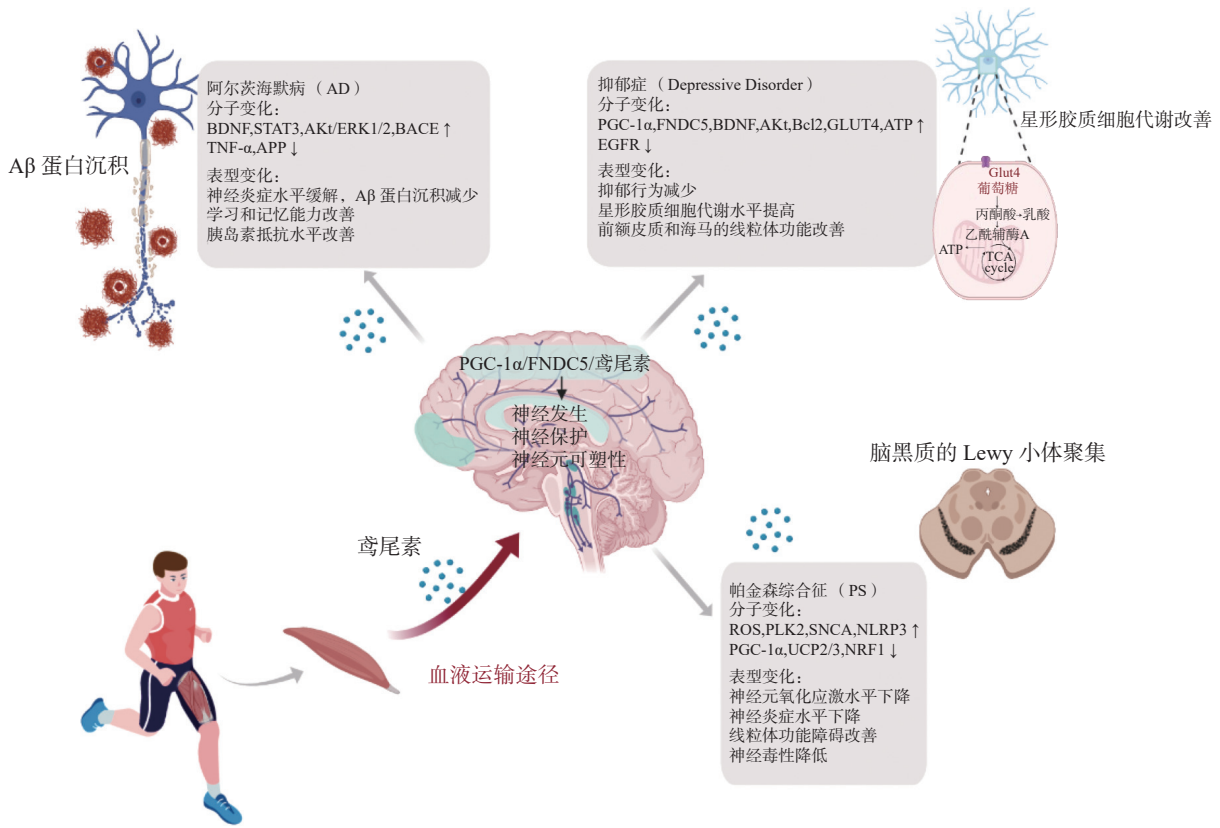


图 2 鸢尾素在运动改善神经精神疾病的调控作用

Figure 2 The regulatory effect of irisin-mediated exercises on neuropsychiatric diseases

作为外周与大脑“对话”的潜在“信使”,鸢尾素如何发挥其在改善神经精神疾病中的靶点作用在未来的研究中需要展开进一步探究。鉴于运动过程的复杂性和疾病的异质性,应明确在代谢水平上观察鸢尾素对神经精神疾病的作用机制。以此为基础形成更完整的证据链,阐明运动诱发鸢尾素水平变化介导的神经精神疾病潜在干预机制。同时需明确以下问题:①当前研究仅集中于鸢尾素在 PGC-1α/FNDC5/BDNF 信号通路上的作用机制,是否存在鸢尾素介导

的其他信号通路对 AD、抑郁症、PS 等神经精神疾病起作用;②不同运动干预方案对神经精神疾病患者血清鸢尾素的影响是否存在差异;③运动通过鸢尾素改善神经精神疾病是否存在人群、年龄的异质性,临床转化方面是否具有可行性;④运动时是否会在寒冷环境中刺激棕色脂肪细胞产生鸢尾素。对以上问题的把握可以更好地利用鸢尾素改善神经精神疾病,阐明其中的靶点机制,为外周“对话”大脑的研究提供更有力的证据。



## 作者贡献声明:

章 森: 提出论文主题, 设计论文框架, 撰写、修改论文;  
 邹 勇: 协助检索、筛选文献, 协助修改论文;  
 漆正堂、刘微娜: 审核、指导修改论文。

## 参考文献

- [ 1 ] PEEDICAYIL J. Identification of biomarkers in neuropsychiatric disorders based on systems biology and epigenetics[J]. *Frontiers in Genetics*, 2019, 10: 985
- [ 2 ] FERNANDO A B, ROBBINS T W. Animal models of neuropsychiatric disorders[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2011, 7: 39-61
- [ 3 ] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *The Lancet*, 2017, 390(10100): 1211-1259
- [ 4 ] BAKER L D, FRANK L L, FOSTER-SCHUBERT K, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial[J]. *Archives of Neurology*, 2010, 67(1): 71-79
- [ 5 ] KIM S, CHOI J Y, MOON S, et al. Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function [J]. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 2019, 471(3): 491-505
- [ 6 ] PEDERSEN B K. Muscle as a secretory organ[J]. *Comprehensive Physiology*, 2013, 3(3): 1337-1362
- [ 7 ] HASHEMI M S, GHAEDI K, SALAMIAN A, et al. Fndc5 knockdown significantly decreased neural differentiation rate of mouse embryonic stem cells[J]. *Neuroscience*, 2013, 231: 296-304
- [ 8 ] MOON H S, DINCER F, MANTZOROS C S. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines[J]. *Metabolism*, 2013, 62(8): 1131-1136
- [ 9 ] FERRER-MARTÍNEZ A, RUIZ-LOZANO P, CHIEN K R. Mouse PeP: A novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development[J]. *Developmental Dynamics*, 2002, 224(2): 154-167
- [ 10 ] TEUFEL A, MALIK N, MUKHOPADHYAY M, et al. Frcp1 and Frcp2, two novel fibronectin type III repeat containing genes[J]. *Gene*, 2002, 297(1-2): 79-83
- [ 11 ] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI M P, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463-468
- [ 12 ] SCHUMACHER M A, CHINNAM N, OHASHI T, et al. The structure of irisin reveals a novel intersubunit  $\beta$ -sheet fibronectin type iii (fniii) dimer: Implications for receptor activation[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288(47): 33738-33744
- [ 13 ] AYDIN S, KULOGLU T, AYDIN S, et al. A comprehensive immunohistochemical examination of the distribution of the fat-burning protein irisin in biological tissues[J]. *Peptides*, 2014, 61: 130-136
- [ 14 ] ZHONG X T, SUN X, SHAN M H, et al. The production, detection, and origin of irisin and its effect on bone cells[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 178: 316-324
- [ 15 ] ROCA-RIVADA A, CASTELAO C, SENIN L L, et al. FND5/irisin is not only a myokine but also an adipokine[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60563
- [ 16 ] HUBERMAN M A, D'ADESKY N D, NIAZI Q B, et al. Irisin-associated neuroprotective and rehabilitative strategies for stroke[J]. *Neuromolecular Medicine*, 2021, 24(2): 62-73
- [ 17 ] KIM H, WRANN C D, JEDRYCHOWSKI M, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via  $\alpha$ V integrin receptors[J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1756-1768
- [ 18 ] BI J B, ZHANG J, REN Y F, et al. Irisin reverses intestinal epithelial barrier dysfunction during intestinal injury via binding to the integrin  $\alpha$ V $\beta$ 5 receptor[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, 24(1): 996-1009
- [ 19 ] ISLAM M R, VALARIS S, YOUNG M F, et al. Exercise hormone irisin is a critical regulator of cognitive function[J]. *Nature Metabolism*, 2021, 3(8): 1058-1070
- [ 20 ] JACKSON T C, GORSE K, HERRMANN J R, et al. Hippocampal and prefrontal cortical brain tissue levels of irisin and GDF15 receptor subunits in children[J]. *Molecular Neurobiology*, 2021, 58(5): 2145-2157
- [ 21 ] JEDRYCHOWSKI M P, WRANN C D, PAULO J A, et al. Detection and quantitation of circulating human irisin by tandem mass spectrometry[J]. *Cell Metabolism*, 2015, 22(4): 734-740
- [ 22 ] RUAN Q W, HUANG Y, YANG L J, et al. The effects of both age and sex on irisin levels in paired plasma and cerebrospinal fluid in healthy humans[J]. *Peptides*, 2019, 113: 41-51
- [ 23 ] GONÇALVES R A, DE FELICE F G. The crosstalk between brain and periphery: Implications for brain health and disease[J]. *Neuropharmacology*, 2021, 197: 108728
- [ 24 ] KORTA P, POCHÉĆ E W, MAZUR-BIAŁY A. Irisin as a multifunctional protein: Implications for health and certain diseases[J]. *Medicina*, 2019, 55(8): 485
- [ 25 ] MAHGOUB M O, D'SOUZA C, AL DARMAKI R S M

- H, et al. An update on the role of irisin in the regulation of endocrine and metabolic functions[J]. *Peptides*, 2018, 104: 15-23
- [26] MIYAMOTO-MIKAMI E, SATO K, KURIHARA T, et al. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120354
- [27] SCHARHAG-ROSENBERGER F, MEYER T, WEGMANN M, et al. Irisin does not mediate resistance training-induced alterations in resting metabolic rate[J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2014, 46(9): 1736-1743
- [28] GMIĄT A, JAWORSKA J, MICIELSKA K, et al. Improvement of cognitive functions in response to a regular Nordic walking training in elderly women: A change dependent on the training experience[J]. *Experimental Gerontology*, 2018, 104: 105-112
- [29] KIM H J, SO B, CHOI M, et al. Resistance exercise training increases the expression of irisin concomitant with improvement of muscle function in aging mice and humans[J]. *Experimental Gerontology*, 2015, 70: 11-17
- [30] BONFANTE I L P, CHACON-MIKAHIL M P T, BRUNELLI D T, et al. Combined training, FNDC5/irisin levels and metabolic markers in obese men: A randomised controlled trial[J]. *European Journal of Sport Science*, 2017, 17(5): 629-637
- [31] 李灵杰, 张靓, 赵大林, 等. 跑台运动对高脂饮食喂养的肥胖小鼠心肌及骨骼肌irisin表达的影响[J]. *西安体育学院学报*, 2018, 35(2): 212-217, 230
- [32] 朱小烽, 王茹, 杨钦, 等. 不同强度急性有氧运动对肥胖小鼠PGC-1 $\alpha$ 及其下游因子的调控影响[J]. *体育科学*, 2017, 37(3): 44-50
- [33] EATON M, GRANATA C, BARRY J, et al. Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRNL mRNA expression in human skeletal muscle[J]. *Journal of Sport and Health Science*, 2018, 7(2): 191-196
- [34] ŚLIWICKA E, CIŚOŃ T, PILACZYŃSKA-SZCZEŚNIAK Ł, et al. Effects of marathon race on selected myokines and sclerostin in middle-aged male amateur runners[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11: 2813
- [35] REYCRAFT J T, ISLAM H, TOWNSEND L K, et al. Exercise intensity and recovery on circulating brain-derived neurotrophic factor[J]. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2019, 52(5): 1210-1217
- [36] DASKALOPOULOU S S, COOKE A B, GOMEZ Y H, et al. Plasma irisin levels progressively increase in response to increasing exercise workloads in young, healthy, active subjects[J]. *European Journal of Endocrinology*, 2014, 171(3): 343-352
- [37] NYGAARD H, SLETTALØKKEN G, VEGGE G, et al. Irisin in blood increases transiently after single sessions of intense endurance exercise and heavy strength training[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121367
- [38] QIU S H, BOSNYÁK E, TREFF G, et al. Acute exercise-induced irisin release in healthy adults: Associations with training status and exercise mode[J]. *European Journal of Sport Science*, 2018, 18(9): 1226-1233
- [39] MURAWSKA-CIALOWICZ E, WOJNA J, ZUWALA-JAGIELLO J. Crossfit training changes brain-derived neurotrophic factor and irisin levels at rest, after Wingate and progressive tests, and improves aerobic capacity and body composition of young physically active men and women[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2015, 66(6): 811-821
- [40] HUH J Y, SIOPI A, MOUGIOS V, et al. Irisin in response to exercise in humans with and without metabolic syndrome[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100(3): E453-E457
- [41] 代成刚, 陈广, 周道平, 等. 电针联合步行运动对男性腹型肥胖患者Irisin的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(1): 81-84
- [42] AMANAT S, SINAEI E, PANJI M, et al. A randomized controlled trial on the effects of 12 weeks of aerobic, resistance, and combined exercises training on the serum levels of nesfatin-1, irisin-1 and HOMA-IR[J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 562895
- [43] ABDI A, MEHRABANI J, NORDVALL M, et al. Effects of concurrent training on irisin and fibronectin type-III domain containing 5 (FNDC5) expression in visceral adipose tissue in type-2 diabetic rats[J]. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2020: 1-6
- [44] 刘子铭, 于亮, 李琳, 等. 有氧运动及膳食干预对肥胖大鼠减脂效果及Irisin调控的研究[J]. *中国体育科技*, 2018, 54(6): 90-96
- [45] 于涛, 李鹏飞, 房国梁, 等. 大鼠一次性下坡跑运动后FNDC5和Irisin水平变化特点[J]. *中国运动医学杂志*, 2016, 35(10): 908-912
- [46] SHIRVANI H, RAHMATI-AHMADABAD S, BROOM D R, et al. Eccentric resistance training and  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate free acid affects muscle PGC-1 $\alpha$  expression and serum irisin, nesfatin-1 and resistin in rats[J]. *The Journal of Experimental Biology*, 2019, 222(Pt 10): jeb198424
- [47] SITENESKI A, OLESCOWICZ G, PAZINI F L, et al. Antidepressant-like and pro-neurogenic effects of physical exercise: The putative role of FNDC5/irisin pathway[J]. *Journal of Neural Transmission*, 2020, 127(3): 355-370
- [48] UYSAL N, YUKSEL O, KIZILDAG S, et al. Regular aerobic exercise correlates with reduced anxiety and increased levels of irisin in brain and white adipose tissue[J]. *Neuroscience Letters*, 2018, 676: 92-97
- [49] CHO E, JEONG D Y, KIM J G, et al. The acute effects of swimming exercise on PGC-1 $\alpha$ -FNDC5/irisin-UCP<sub>1</sub> expression in male C57BL/6J mice[J]. *Metabolites*, 2021, 11(2): 111

- [50] LOURENCO M V, FROZZA R L, DE FREITAS G B, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models[J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(1): 165-175
- [51] PENG F Z, FAN J, GE T T, et al. Rapid anti-depressant-like effects of ketamine and other candidates: Molecular and cellular mechanisms[J]. *Cell Proliferation*, 2020, 53(5): e12804
- [52] SITENESKI A, CUNHA M P, LIEBERKNECHT V, et al. Central irisin administration affords antidepressant-like effect and modulates neuroplasticity-related genes in the hippocampus and prefrontal cortex of mice[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2018, 84: 294-303
- [53] WRANN C D, WHITE J P, SALOGIANNIS J, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 $\alpha$ /FNDC5 pathway[J]. *Cell Metabolism*, 2013, 18(5): 649-659
- [54] CHOI S H, BYLYKBASHI E, CHATILA Z K, et al. Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model[J]. *Science*, 2018, 361(6406): eaan8821
- [55] ASADI Y, GORJIPOUR F, BEHROUZIFAR S, et al. Irisin peptide protects brain against ischemic injury through reducing apoptosis and enhancing BDNF in a rodent model of stroke[J]. *Neurochemical Research*, 2018, 43(8): 1549-1560
- [56] VALENZUELA P L, CASTILLO-GARCÍA A, MORALES J S, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science[J]. *Ageing Research Reviews*, 2020, 62: 101108
- [57] KIM J H, KIM D Y. Aquarobic exercises improve the serum blood irisin and brain-derived neurotrophic factor levels in elderly women[J]. *Experimental Gerontology*, 2018, 104: 60-65
- [58] DISABATO D J, QUAN N, GODBOUT J P. Neuroinflammation: The devil is in the details[J]. *Journal of Neurochemistry*, 2016, 139: 136-153
- [59] COLONNA M, BUTOVSKY O. Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration[J]. *Annual Review of Immunology*, 2017, 35: 441-468
- [60] FOURRIER C, SINGHAL G, BAUNE B T. Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions[J]. *CNS Spectrums*, 2019, 24(1): 4-15
- [61] WANG K X, LI H Y, WANG H X, et al. Irisin exerts neuroprotective effects on cultured neurons by regulating astrocytes[J]. *Mediators of Inflammation*, 2018, 2018: 9070341
- [62] YU Q, LI G Y, DING Q, et al. Irisin protects brain against ischemia/reperfusion injury through suppressing TLR4/MyD88 pathway[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2020, 49(4): 346-354
- [63] JIN Z, GUO P P, LI X Y, et al. Neuroprotective effects of irisin against cerebral ischemia/reperfusion injury via Notch signaling pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 120: 109452
- [64] LI D J, LI Y H, YUAN H B, et al. 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*, 2017, 68: 31-42
- [65] ERDEN Y, TEKIN S, SANDAL S, et al. Effects of central irisin administration on the uncoupling proteins in rat brain[J]. *Neuroscience Letters*, 2016, 618: 6-13
- [66] BRIKEN S, ROSENKRANZ S C, KEMINER O, et al. Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis[J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2016, 299: 53-58
- [67] PIGNATARO P, DICARLO M, ZERLOTIN R, et al. FNDC5/irisin system in neuroinflammation and neurodegenerative diseases: Update and novel perspective[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(4): 1605
- [68] PEDERSEN B K. Physical activity and muscle-brain crosstalk[J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2019, 15(7): 383-392
- [69] 于涛. 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*, 2020, 56(11): 71-77
- [70] ZHAN G F, HUANG N N, LI S, et al. PGC-1 $\alpha$ -FNDC5-BDNF signaling pathway in skeletal muscle confers resilience to stress in mice subjected to chronic social defeat[J]. *Psychopharmacology*, 2018, 235(11): 3351-3358
- [71] CUNHA M P, PAZINI F L, LIEBERKNECHT V, et al. Subchronic administration of creatine produces antidepressant-like effect by modulating hippocampal signaling pathway mediated by FNDC5/BDNF/Akt in mice[J]. *Journal of Psychiatric Research*, 2018, 104: 78-87
- [72] WANG S S, PAN J Y. Irisin ameliorates depressive-like behaviors in rats by regulating energy metabolism[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2016, 474(1): 22-28
- [73] BÉLANGER M, ALLAMAN I, MAGISTRETTI P J. Brain energy metabolism: Focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation[J]. *Cell Metabolism*, 2011, 14(6): 724-738
- [74] CAO X, LI L P, WANG Q, et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19(6): 773-777
- [75] SPIELMAN L J, LITTLE J P, KLEGERIS A. Physical activity and exercise attenuate neuroinflammation in neurological diseases[J]. *Brain Research Bulletin*, 2016, 125: 19-29
- [76] PAPP C, PAK K, ERDEI T, et al. Alteration of the irisin-brain-derived neurotrophic factor axis contributes to disturbance of mood in COPD patients[J]. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2017,



- 12: 2023-2033
- [ 77 ] DE SOUSA R A L, IMPROTA-CARIA A C, ARAS-JÚNIOR R, et al. Physical exercise effects on the brain during COVID-19 pandemic: Links between mental and cardiovascular health[J]. *Neurological Sciences*, 2021, 42(4): 1325-1334
- [ 78 ] REITZ C, HONIG L, VONSATTEL J P, et al. Memory performance is related to amyloid and tau pathology in the hippocampus[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2009, 80(7): 715-721
- [ 79 ] CAMANDOLA S, MATTSON M P. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration[J]. *The EMBO Journal*, 2017, 36(11): 1474-1492
- [ 80 ] TANISAWA K, TANIGUCHI H, SUN X M, et al. Common single nucleotide polymorphisms in the FNDC5 gene are associated with glucose metabolism but do not affect serum irisin levels in Japanese men with low fitness levels[J]. *Metabolism*, 2014, 63(4): 574-583
- [ 81 ] AL-DAGHRI N M, MOHAMMED A K, AL-ATTAS O S, et al. SNPs in FNDC5 (irisin) are associated with obesity and modulation of glucose and lipid metabolism in Saudi subjects[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2016, 15: 54
- [ 82 ] KATSOURI L, LIM Y M, BLONDRATH K, et al. PPAR $\gamma$ -coactivator-1 $\alpha$  gene transfer reduces neuronal loss and amyloid- $\beta$  generation by reducing  $\beta$ -secretase in an Alzheimer's disease model[J]. *PNAS*, 2016, 113(43): 12292-12297
- [ 83 ] NODA Y, KUZUYA A, TANIGAWA K, et al. Fibronectin type III domain-containing protein 5 interacts with APP and decreases amyloid  $\beta$  production in Alzheimer's disease[J]. *Molecular Brain*, 2018, 11: 61
- [ 84 ] BRETLAND K A, LIN L, BRETLAND K M, et al. Irisin treatment lowers levels of phosphorylated tau in the hippocampus of pre-symptomatic female but not male htau mice[J]. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2021, 47(7): 967-978
- [ 85 ] BELVIRANLI M, OKUDAN N. Exercise training protects against aging-induced cognitive dysfunction via activation of the hippocampal PGC-1 $\alpha$ /FNDC5/BDNF pathway[J]. *Neuromolecular Medicine*, 2018, 20(3): 386-400
- [ 86 ] EL HAYEK L, KHALIFEH M, ZIBARA V, et al. Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF)[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2019, 39(13): 2369-2382
- [ 87 ] VAN DER KOLK N M, DE VRIES N M, KESSELS R P C, et al. Effectiveness of home-based and remotely supervised aerobic exercise in Parkinson's disease: A double-blind, randomised controlled trial[J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(11): 998-1008
- [ 88 ] SCHENKMAN M, MOORE C G, KOHRT W M, et al. Effect of high-intensity treadmill exercise on motor symptoms in patients with de novo Parkinson disease: A phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurology*, 2018, 75(2): 219-226
- [ 89 ] HONG C T, CHEN K Y, WANG W, et al. Insulin resistance promotes Parkinson's disease through aberrant expression of  $\alpha$ -synuclein, mitochondrial dysfunction, and deregulation of the polo-like kinase 2 signaling[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 740
- [ 90 ] TAJIRI N, YASUHARA T, SHINGO T, et al. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats[J]. *Brain Research*, 2010, 1310: 200-207
- [ 91 ] REZAEI Z, MARANDI S M, ALAEI H, et al. The effect of preventive exercise on the neuroprotection in 6-hydroxydopamine-lesioned rat brain[J]. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2019, 44(12): 1267-1275
- [ 92 ] ZARBAKHS S, SAFARI M, ALDAGHI M R, et al. Irisin protects the substantia nigra dopaminergic neurons in the rat model of Parkinson's disease[J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2019, 22(7): 722-728
- [ 93 ] 余锋, 贾芳芳, 张宪亮. 神经营养因子在运动调控帕金森病理机制中的作用研究进展[J]. *体育科学*, 2020, 40(3): 75-89

## Potential Mechanism of Irisin-Mediated Exercise's Intervention in Neuropsychiatric Diseases

ZHANG Sen<sup>1,2</sup>, ZOU Yong<sup>1,2</sup>, QI Zhengtang<sup>1,2</sup>, LIU Weina<sup>1,2</sup>

**Abstract:** The recent research advances around irisin-mediated exercise intervention in neuropsychiatric disorders are presented. The functions of irisin in promoting the production of neurotrophic factors, improving neuronal

function, promoting neuronal proliferation and neurogenesis, improving energy metabolism and oxidative stress levels in the brain, and reducing neurotoxic effects by acting on the central nervous system are systematically reviewed. Furthermore, the mechanism of action of irisin signaling pathway in exercise to improve neuropsychiatric disorders such as major depressive disorder, Alzheimer's disease and Parkinson's syndrome was explained from the peripheral pathway. It was found that irisin plays a positively regulatory role in improving neuropsychiatric diseases, and the irisin level induced by exercise varies with the intensity of exercises. There exists an endocrine pathway between muscles and brain, in which the skeletal muscle as an endocrine organ can regulate the health and homeostasis of the brain, and the signaling pathway of irisin may mediate the physical exercise's intervening in neuropsychiatric diseases. The irisin, produced by the exercised-induced skeletal muscle's contraction, may regulates the BDNF level of the brain, which further exerts a vital role in the regulation of emotion, cognition and neurological functions.

**Keywords:** irisin; exercise; neuropsychiatric disorder; myokine; neuroprotection

**Authors' addresses:** 1. Key Laboratory of Adolescent Health Assessment and Exercise Intervention of Ministry of Education, East China Normal University, Shanghai 200241, China; 2. College of Physical Education and Health, East China Normal University, Shanghai 200241, China

(上接第 11 页)

## Strategic Positioning, Constraints and Advancement Mechanism for Integrating Sport into Health Governance

*YANG Jixing<sup>1</sup>, CHEN Jiaqi<sup>1</sup>, GAO Kuiting<sup>2</sup>, YAN Shizhan<sup>3</sup>*

**Abstract:** The integration of sport into health governance is intended to achieve access to the ideas, institutions, personnel, technologies and services of sports health governance in the field of health governance by relying on the principle of holistic governance, through dialectical interplay of concepts, multi-type collaboration between sports and health systems, heterogeneous resource sharing, and dynamic technical bridging, with the aim of improving the prevention and control of chronic non-communicable diseases, assisting emergency response to public health emergencies, optimize maternal and child health care, empower healthy aging, help environmental health improvement, and support healthy poverty governance and other desirable strategic positioning. However, due to the dilemma of the legitimacy of sports integration into health governance, weak intersectoral relationships, lack of talent pool, clarity of technical standards, and lagging institutional supply, there is an urgent need to develop a mechanism of impression (to establish the "symbol" of sports integration into health governance), mutual trust (to strengthen the collaborative governance relationship between sports and health sectors), preparatory mechanism (to build a talent team, to establish technical standards), operational mechanism (to establish relevant system for integration into governance), maintenance mechanism (set "incentive-supervision" approach to support sustainable-Supervision" approach to support sustainable governance) to break through the difficulties and move forward.

**Keywords:** health governance; integration of sport and health; integration of sport and medicine; impression mechanism; mutual trust mechanism; preparation mechanism; operation mechanism; maintenance mechanism

**Authors' addresses:** 1. Institution of Physical Education and Sport Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, Jiangsu, China; 2. College of Physical Education, Shandong University of Technology, Zibo 255000, Shandong, China; 3. Postdoctoral Workstation, Jiangsu Institute of Sports Science, Nanjing 210033, Jiangsu, China