

●运动人体科学●

运动改善抑郁症的整合生物学研究进展

张 玮

(郑州大学 体育学院(校本部), 河南 郑州 450000)

摘 要: 抑郁症发病率逐年升高, 作为常见心理疾病之一对人类健康产生了巨大负面影响。运动锻炼在辅助治疗抑郁症方面发挥了积极作用, 但运动缓解抑郁相关症状的作用机制并未阐明。本文系统性地探讨了运动改善抑郁症的多层次机制, 从宏观神经系统结构, 包括大脑结构重塑与神经炎症调控, 与神经系统形成复杂串扰的神经内分泌系统和“脑—肠道—微生物群轴”的动态平衡, 再到细胞和细胞器层面的星形胶质细胞与线粒体功能优化, 直至分子水平的表观遗传修饰, 揭示了运动改善抑郁症潜在的多靶点作用。通过对相关文献的深入分析与综合, 强调了运动作为一种安全、经济且有效的抑郁症防治策略的科学依据和实践价值。

关键词: 抑郁症; 锻炼; 神经炎症; 神经内分泌; 脑—肠道—微生物群轴; 运动因子; 表观遗传学

中图分类号: G804.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-983X(2025)05-0097-09

DOI: 10.20185/j.cnki.1003-983X.2025.05.018

Advances Research on the Effects of Exercise in Alleviating Depression

ZHANG Wei

(Zhengzhou University, Physical Education School, Zhengzhou Henan, 450000)

Abstract: The incidence of depression is increasing annually, posing a significant negative impact on human health as a prevalent mental illness. While exercise training has shown promise as an adjunct therapy for depression, the underlying mechanisms by which exercise alleviates depression-related symptoms remain unclear. This article systematically explores the multi-faceted mechanisms through which exercise improves depression, ranging from the macro nervous system structure, including brain structure remodeling and neuroinflammation regulation, to the neuroendocrine system, which engages in complex crosstalk with the nervous system, and the dynamic balance of the brain-gut-microbiota axis. Furthermore, the discussion extends to the functional optimization of astrocytes and mitochondria at the cellular and organelle levels, culminating in an examination of epigenetic modifications at the molecular level, thereby revealing the potential multi-target effects of exercise in mitigating depression. Through in-depth analysis and synthesis of relevant literature, we emphasize the scientific basis and practical value of exercise as a safe, economical, and effective depression prevention and treatment strategy.

Keywords: depression; exercise; neuroinflammation; neuroendocrine; brain-gut-microbiota axis; exerkines; epigenetics

抑郁症作为一种常见的心理健康问题, 影响着全球约 3 亿人的身心健康^[1]。抑郁症的典型症状包括持续的情绪低落、焦虑不安和动力丧失, 这些症状不仅侵蚀个体的心理福祉, 还严重影响患者的日常生活和社会功能^[2]。抑郁症不仅是发病率最高的心理疾病之一, 同时也是全球导致残疾和死亡的重要因素之一^[3]。近年来, 中国抑郁症的患病率持续上升, 这一趋势引发了社会各界的广泛关注^[4-5]。尽管公众对抑郁症的认知逐渐增强, 但抑郁症的患病人数仍呈逐年上升和年轻化的趋势,

导致医疗资源的大量消耗, 增加了我国公共卫生系统的负担, 进一步凸显了抑郁症防治工作的紧迫性^[4-5]。

抑郁症的常规治疗方法主要包括药物治疗、心理治疗和行为疗法等^[6-7]。然而, 这些治疗手段均存在一定的局限性。药物治疗虽然可以迅速缓解症状, 但可能会带来副作用, 包括但不限于依赖性、抗药性和身体不适等^[6]。心理治疗和行为疗法虽然能够帮助患者建立积极的心理应对机制, 但这些治疗方式的费用可能较高, 且需要患者投入大量的时间和精力, 限制了其在广大人群中的普及和应用^[6-7]。鉴于治疗抑郁症的经济负担和资源分配问题, 运动作为一种预防和辅助治疗手段, 因其便捷、经济且高效的特性, 正逐渐成为抑郁症防治领域中的研究热点^[8]。

运动锻炼作为提升个人身心健康的关键策略, 其重要性日益凸显^[9]。在体育科学领域, “运动是良方”的观点已深入人心, 运动不仅能够改善身体健康, 更在心理健康领域展现出巨

收稿日期: 2025-03-14

作者简介: 张 玮 (1991~), 男, 河南郑州人, 博士, 讲师, 研究方向: 运动损伤与康复、体育教育训练学, E-mail: zhangwei19913@163.com。

大的治疗潜力^[10-11]。运动作为一种非药物、非侵入性的干预手段,已被证实能够有效缓解抑郁症状,成为药物治疗和心理治疗的优选补充方案^[12]。运动对抑郁症的改善作用涉及一系列复杂的机制,这些机制包括但不限于生理、生化、神经科学等多个学科领域,以及系统、器官、细胞、细胞器和分子等多个层次^[10,13-14]。鉴于运动在改善抑郁症的独特价值和广泛前景,本文旨在对运动改善抑郁的作用机制进行系统性综述,深入探讨运动如何从不同层面影响抑郁症的病理过程,为未来的研究方向和临床应用提供理论依据和实践指导。

1 运动干预显著缓解抑郁症状

在公共卫生领域,运动作为一种操作性强、副作用少、高性价比的干预措施,其在改善身心健康、预防和治疗疾病方面的潜力已得到广泛认可^[2,7,15]。美国、英国和澳大利亚等国家的临床实践指南均将运动纳入抑郁症治疗的推荐方案中^[12]。尽管运动作为抑郁症治疗手段的价值得到普遍认同,但关于运动模式和运动剂量的具体指导,各国的指南并未提供一致且清晰的建议,这在一定程度上限制了运动干预在临床实践中的应用。英国的临床实践指南推荐团体形式的运动项目;美国医学协会则推荐有氧运动或力量训练,但未具体规定运动剂量;相比之下,澳大利亚和新西兰的指南则更加具体,建议结合力量训练和高强度有氧运动,每周至少进行 2~3 次,以达到最佳的治疗效果^[12]。这些差异反映了各国在运动干预策略上的不同侧重。本研究通过综合分析现有的研究证据,初步探讨不同运动模式和剂量对抑郁症状的影响及其机制。

1.1 不同运动模式对抑郁症状的影响

不同运动模式在不同群体中展现出各自独特的抗抑郁优势,为抑郁症的个性化治疗提供了新的思路。具体而言,针对青少年抑郁症患者,有氧运动被证实具有最显著的抗抑郁效果,其表现优于抗阻运动和混合运动(即结合有氧与抗阻的运动形式)^[16]。而在未患抑郁症的青少年中,抗阻运动在预防抑郁方面展现出最佳效果,紧随其后的是混合运动、有氧运动以及身心运动,这表明在青少年抑郁症的预防和早期干预中,抗阻运动具有独特的优势^[17]。对于成年抑郁症患者,混合运动在抗抑郁效果上占据首位,显示出比单一类型的运动更显著的治疗潜力,随后依次是有氧运动、拉伸运动和抗阻运动^[18]。在产后抑郁症患者中,有氧运动展现出最强的抗抑郁效果,而混合运动和身心运动则紧随其后,共同构成了产后抑郁症患者运动干预的有效组合^[19]。最后,在老年抑郁症患者中,身心运动在抗抑郁方面的效果优于有氧运动和抗阻运动,这一发现突显了身心运动在提高老年群体心理健康、促进社会参与和生活质量方面的重要作用^[20]。

1.2 不同运动剂量对抑郁症状的影响

网状荟萃分析结果显示,频率、持续时间、周期和强度是运动抗抑郁的关键调节因素^[17]:1)每周进行 3~4 次运动相较于进行 2 次以下或 5 次以上的运动,对抑郁症的改善更为有效^[17]。适度的运动频率不仅能够提供足够的生理刺激,调控神经递质和激素,还能够避免因过度运动而导致的身心健康问题,如过度运动损伤、倦怠和压力增大^[12,17]。2)每次运动持续 30~60 min,相较于较短的运动时间,对抑郁症的改善效果更

佳^[17]。这一发现基于运动能够触发神经递质和激素的释放,而较短的运动时间可能无法提供足够的刺激,而较长时间的运动则可能通过体温升高等机制,进一步刺激参与情绪调节的荷尔蒙和神经递质的分泌,从而达到改善抑郁状态的效果^[17]。3)周期较长的运动干预,相较于周期较短的干预,能更有效地改善抑郁症状^[17]。定期、持续的运动能够促使机体产生生理适应,包括增加内啡肽、大麻素以及运动因子的释放。这些生理适应过程可能需要一段时间才能发生,因此长期坚持运动对于抗抑郁效果至关重要^[16-17]。4)中等和高强度运动相较于低强度运动,在抗抑郁效果上表现更佳^[17]。中高强度运动能够通过调节血脑屏障、增加脑血流量、促进营养摄取和废物清除,最终增强大脑结构的重塑,从而改善抑郁症状^[7,21]。综合以上研究结果,基于网状荟萃分析与临床建议,一个结构化的运动方案,包括中等强度的运动、每周 3~4 次、单次持续时间 30~60 min(或每周累积时间超过 150 min)、周期超过 6 周,能够发挥较好的抗抑郁作用^[17,22]。

运动在预防和辅助治疗抑郁症方面扮演重要角色,不同运动方案均有一定效果,其改善抑郁的作用机制存在部分差异(表 1)。鉴于临床试验在探讨运动发挥抗抑郁机制主要集中在运动调控神经内分泌系统,降低神经炎症反应和氧化应激,促进运动因子和神经递质释放,重塑部分脑区结构,具有一定局限性,本文拟通过汇总动物实验的研究成果,进一步梳理和阐释运动改善抑郁的生理生化机制。

2 运动改善抑郁症的潜在机制

2.1 运动调控神经递质,增强大脑结构与功能的可塑性

在探索运动改善抑郁的复杂机制中,神经递质作为神经元之间传递信息的关键化学物质,扮演着重要角色。血清素(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、谷氨酸(glutamate, Glu)和γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)表达异常,会导致脑内信号传导系统异常,进而诱导抑郁症发生^[34-35]。NE 主要调控精力和注意力;5-HT 主要与情绪相关;DA 则与动机和快感相关;Glu 负责调控兴奋和抑制;GABA 和睡眠质量相关;运动可调控上述多种神经递质共同作用减少抑郁情绪^[36]。运动通过激活突触后神经元的一氧化氮(nitric oxide, NO)信号通路,使突触前末端作为逆行信使调控神经递质,包括增强 5-HT 和 DA 摄取,调节单胺类、Glu 能和 GABA 能信号系统使小鼠焦虑和抑郁样行为减少^[37-38]。提示,运动的抗抑郁作用是由多种神经递质水平的多级调节所引起的。此外,大脑内色氨酸的代谢产物犬尿氨酸与抑郁症密切相关,运动增加骨骼肌犬尿氨酸氨基转移酶的表达,减少犬尿氨酸在中枢神经系统中的积累,减轻脑损伤^[39]。在面对长期的慢性压力时,大脑神经元树突的萎缩和棘突的减少,导致海马、前额叶和前扣带皮层等关键脑区体积的减少,进而引发大脑结构异常,增加了抑郁症发病风险^[40-42]。运动增加脑血流量,为大脑提供氧气、能量物质及营养因子,同时清除脑内代谢废物,促进神经元存活、脑血管新生和神经发生,重塑部分脑区结构(如海马、前额叶和前扣带回皮层)^[40-42]。综上,运动可激活神经可塑性机制,该机制涉及调控神经内分泌和神经递质等多途径的互作,通过

增加部分脑区体积,改善抑郁症状。

2.2 运动改善中枢炎症反应

神经系统的慢性炎症与抑郁症的关联日益受到关注,炎症细胞因子如白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白介素-1 (Interleukin-1, IL-1) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 可单独或协同刺激下丘脑—垂体—肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 轴,诱导糖皮质激素抵抗,增加个体对压力的敏感性,导致相关脑区结构损伤^[43-45]。运动作为一种有效的抗炎策略,其作用机制包括:增加血液中 IL-10 和 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1ra) 水平;下调单核细胞 Toll 样受体 (toll like receptor, TLR) 表达并抑制下游炎症反应,以及抑制脂肪组织单核细胞或巨噬细胞的浸润,从而达到抗炎效果^[46]。此外,星形胶质细胞在神经炎症中起着核心调节作用,其激活后会促进小胶质细胞活化,分泌促炎因子,触发反应性星形胶质细胞增殖,进一步放大炎症反应,加重抑郁症状^[47-48]。运动在抑郁啮齿动物模型中展现出抑制星形胶质细胞反应,诱导其从促炎表型向抗炎表型转变,并抑制炎症相关趋化因子释放的能力,从而调控中枢神经系统的炎症状态^[48]。综上所述,过高的神经炎症水平与抑郁的发病密切相关,而运动通过调控骨骼肌、神经胶质细胞等组织和细胞,抑制炎症反应,为改善抑郁症状提供了一条有效的非药物治疗途径。

2.3 运动调控神经内分泌功能

HPA 作为压力反应和情绪调节的核心机制,其功能障碍在抑郁症患者中普遍存在,特征表现为皮质醇和促肾上腺皮质激素释放激素的分泌紊乱,以及机体对糖皮质激素反应的敏感性降低^[49]。运动对 HPA 轴的调控作用目前存在争议,但基础研

究显示,为期 4 周的有氧运动能够调节 HPA 轴功能,减少皮质醇分泌,上调海马区神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 表达,有效抑制氧化应激引起的中枢神经元凋亡^[50]。然而,一项临床研究发现,重度抑郁患者在进行 6 周有氧运动后,皮质醇水平变化不显著,提示运动调节 HPA 轴的效果可能与运动方案的类型、强度和持续时间密切相关,且不同病程的抑郁患者可能对运动的反应存在差异^[51-52]。除 HPA 轴外,肾素—血管紧张素—醛固酮轴 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 也与抑郁发生发展关系密切^[53]。压力可诱导醛固酮释放,通过影响迷走神经张力,调节心血管功能和昼夜节律,最终诱发抑郁症^[53]。运动则可通过改善由醛固酮引起的迷走神经张力紊乱,调节心脑轴,从而达到改善抑郁症状的效果^[54]。内啡肽作为神经内分泌系统激素,主要功能是镇痛,可以使个体在高强度运动后感到愉悦^[55]。长期运动促进垂体释放内啡肽,调控海马区神经发生,促进个体产生愉悦感,减少抑郁症状^[55-56]。此外,运动还能够促进神经内分泌系统释放内源性大麻素,进一步增加愉悦感,减少抑郁情绪^[57]。综上所述,运动通过调控神经内分泌系统,降低氧化应激、炎症和神经元凋亡,改善抑郁症状,为抑郁症的防治提供了一种非药物治疗的可能途径。

2.4 运动调控“脑—肠道—微生物群轴”

近年来,运动对“脑—肠道—微生物群轴”的调控作用被更多人证实,成为运动生物研究的热点领域^[58]。肠道与大脑之间通过神经、内分泌和免疫途径双向交流,微生物群及其代谢物在“脑肠轴”信号传递中扮演关键角色^[59-62]。“脑—肠道—微生物群轴”与抑郁症联系主要涉及途径如下:1)微生物及其代谢物的变化导致肠道微环境稳态被破坏,肠道代谢物、微生物细胞成分通过受损的肠屏障的系统性转运增加,加剧全身炎症反

表 1 运动干预显著改善抑郁症

运动方式	强度、频率、时间和周期	受试群体	主要作用	参考文献
抗阻运动	中高强度,中等频次,中长时长,中短周期(3~4次/周,30~60 min,6周以上)	青少年	影响下丘脑—垂体—肾上腺轴和减少糖皮质激素;增加神经营养因子;促进中枢神经递质的释放;下调促炎标志物	[17,23]
抗阻运动	中高强度,低频次,中长周期(2次/周,16周)	成年人	降低生长激素水平	[24]
有氧运动	中高强度,中低频次,中长时长,中等周期(2~3次/周,40~50 min/次,12周)	青少年	促进肾上腺素和去甲肾上腺素等激素释放;增加海马体和皮质区域左右部分的体积	[16,25]
有氧运动	中等强度,中频次,中长时长,中长周期(4次/周,40 min/次,16周)	成年人	减少内皮损伤,改善内源性抗氧化防御系统,促进超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶的表达;降低了促炎标志物的浓度;诱导神经发生	[26-27]
有氧运动	中等强度,中高频次,中长时间,中等周期(2~5次/周,20~60 min,8~12周)	青年人	增加血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子水平	[28]
有氧运动	中低强度,中等频次,较长时长,长周期(3次/周,55 min/次,6月)	老年人	增加海马、前额叶皮层、纹状体体积;增强相关脑区血管可塑性	[29-30]
混合运动 [有氧+抗阻]	中高强度,中低频次,中长时长,中等周期(2~3次/周,40~50 min/次,12周)	青少年	增加单胺的突触传递并激活内啡肽的分泌;改变单胺类神经递质,增加去甲肾上腺素水平,降低皮质醇水平	[16]
混合运动 [有氧+抗阻]	中低强度,中低频次,较长时长(2~3次/周,60 min/次)	老年人	改善大脑区域神经网络的连接,增强神经可塑性;影响氧化应激	[31]
身心运动	低强度,中低频次,中长时长,中等周期(2~3次/周,30~60 min/次,8~12周)	青少年 成年人 老年人	降低皮质醇;增加血清素;增加神经营养因子;下调促炎标志物;增加海马体积	[32-33]

应^[63]。2)肠道病理可引起肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 异常活动,继而改变肠道分泌和免疫防御从而加重抑郁症相关的病理变化^[64]。3)微生物产生的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和炎症因子穿过血脑屏障到达大脑,加剧神经炎症,诱导神经病理变化,包括突触缺陷、异常神经发生^[59-62]。4)微生物信号激活 HPA 轴,增加皮质醇的合成和释放,影响肠道屏障功能,引发“肠漏”,诱发抑郁症^[65]。5)除上述途径外,各信号转导系统和代谢通路也基于“脑肠轴”诱发抑郁症,如内源性大麻素系统和甘油磷脂代谢等^[65-66]。因此,“脑肠轴”双向通信的途径形成了一个复杂的机制网络,它们的相互作用最终影响抑郁症的发生发展^[59-60]。

运动调控“脑—肠道—微生物群轴”的机制涉及中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统以及 HPA 轴的密切协作,通过一系列免疫、神经和激素信号的整合,实现对抑郁症状的改善^[67]。具体而言,运动通过调控“脑肠轴”纠正生长素释放肽、神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、胆囊收缩素、胰高血糖素样肽-1 以及胃泌素释放肽表达,影响重要的内分泌轴,如下丘脑—垂体—甲状腺轴和生长激素—胰岛素样生长因子轴,进一步调控身体的代谢和应激反应^[68-69]。此外,运动还能够刺激肠道菌群(如布劳蒂亚菌、双歧杆菌、瘤胃球菌、粪杆菌和玫瑰杆菌群)产生有益代谢物,如短链脂肪酸、胆汁酸、色氨酸和肠道肽,激活迷走神经,抑制 HPA 轴过度激活,减少糖皮质激素的释放^[70-71]。运动可通过影响乳酸杆菌和大肠杆菌群活性,抑制 LPS 诱导的免疫系统过度激活,减少免疫细胞 TLR4 激活后的一系列级联反应,减轻小鼠抑郁样行为^[59,72]。综上,运动可增加肠道中短链脂肪酸、乳酸和肠道肽来改善神经可塑性;另外运动还可通过“脑—肠道—微生物群系统”在外周和中枢发挥抗炎和抗氧化作用,进一步发挥抗抑郁效果。“脑—肠—微生物群轴”是一个复杂的交互式系统,包括神经信号网络、免疫信号网络和化学信号网络,为未来的研究开辟了一个重要的新范式。未来运动调控“脑—肠—微生物群轴”机制仍有多多个方向需探究 1) 人体内菌群和炎症因子种类较多,运动调控“脑—肠道—微生物群轴”是否对其具有靶向性和运动方式的相关性? 2) 运动是否能通过“脑—肠道—微生物群轴”调节外周器官分泌细胞因子来改善抑郁? 3) 鉴于运动、“脑—肠道—微生物群轴”与炎症和氧化应激之间关系密切,未来的研究还应调查运动与抗氧化/抗炎饮食干预相结合,是否会对防治抑郁产生叠加或协同效应。

2.5 运动调控星形胶质细胞和细胞因子

星形胶质细胞是中枢神经系统中的一类神经胶质细胞,它们主要分布于大脑和脊髓的灰质区域,在调控血脑屏障、营养摄取和废物清除方面发挥着重要作用^[32,73-74]。运动不仅能够提升星形胶质细胞的数量和活性,促进脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和 NGF 的合成及分泌,还能够通过细胞外囊泡 (Extracellular vesicles, EVs) 这一途径释放细胞因子,促进神经元成熟和突触形成,减少神经元凋亡和突触退化^[74-76]。BDNF 及其下游丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的激活,被证实是运动抗抑郁作用的关键机制,运动通过刺激星形胶质细胞分泌 BDNF,激活 MAPK 通路,促进海马区的神经发生,进而产生抗抑郁效果^[77-78]。运动还促使星形胶质细胞释放含有成纤维细胞

生长因子-2 (fibroblast growth factor, FGF-2) 和 FGF21 等细胞因子的 EVs,通过调控细胞分化和存活,在压力环境下发挥对神经元的保护作用^[76,79-80]。EVs 中的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 还可通过调节血管通透性和参与血管生成,改善神经细胞的生存环境,延缓抑郁症的发展^[41]。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor, IGF-1) 作为另一种重要的生长因子,通过与酪氨酸激酶受体的结合,在神经保护、神经营养和神经元信号传导中发挥关键作用,有助于减轻由轻度压力引起的快感缺失^[81-83]。运动被发现能够显著提升睡眠剥夺小鼠的 IGF-1 水平,减轻其抑郁样行为^[84]。运动可激活过氧化物酶体增殖物激活受体共激活剂 1 α (PGC-1 α),促进纤连蛋白 III 型结构域 5 (fibronectin type III domain containing 5, FNDC5) 的表达,改善神经元突触可塑性,延缓抑郁症的发展^[85-86]。综上所述,星形胶质细胞通过释放 EVs 与神经元、其他神经胶质细胞或脑内皮细胞进行双向通讯,这种通讯机制对于维持大脑稳态至关重要。EVs 中所含的细胞因子不仅具有神经保护作用,还能够促进神经再生和可塑性,预示着星形胶质细胞释放的 EVs 在抑郁症的预防和治疗中具有巨大潜力。随着对细胞因子在抑郁症中作用机制的逐步揭示,未来它们极有可能成为抑郁症靶向干预效果评估及无创预测的关键指标,为抑郁症的精准医疗开辟新路径。

2.6 运动改善神经元线粒体功能,抑制过度氧化应激反应

线粒体作为细胞能量代谢和氧化还原平衡的核心细胞器,对于维持细胞和组织正常功能至关重要^[87]。线粒体功能障碍导致的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 水平升高,不仅破坏了细胞膜脂肪酸和蛋白质的结构与功能,还诱导细胞坏死或凋亡,进而引发大脑代谢损伤、氧化还原失衡,最终促成抑郁症的发生^[88-89]。抑郁症患者长期承受的慢性压力可能进一步加剧线粒体功能障碍,不仅阻碍神经元的修复,还降低了神经可塑性,削弱了对压力刺激的适应能力,从而使抑郁症状进一步恶化^[90-91]。而运动可改善线粒体功能并调节大脑神经元回路的突触强度,促进神经元发育和修复^[90-91]。动物实验结果表明,为期 6 周的有氧运动能够有效提升小鼠的线粒体酶活性,改善线粒体功能,降低 ROS 水平,并减少抑郁样行为^[92]。此外,12 周的水上运动可通过降低一氧化氮、丙二醛、硫代巴比妥酸反应物的水平,并提高抗氧化酶如谷胱甘肽和超氧化物歧化酶的活性,减少抑郁情绪^[93]。长期运动不仅能增加抗氧化基因的表达,还能降低脂质过氧化和蛋白质氧化水平,为改善大脑功能和缓解抑郁症状提供了有力的支持^[94-95]。

2.7 运动调控表观遗传修饰

表观遗传作为调控生长、发育和代谢等生理进程的重要机制,通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等非遗传编码途径实现其功能^[96]。有规律的运动被证实能够改变表观遗传修饰,进而引发基因表达的调整,促进身心健康的全面发展^[97]。DNA 甲基化,作为表观遗传调控的关键环节,是指通过共价键结合方式在基因上添加甲基基团的过程^[98]。研究发现,运动通过降低海马体中 DNA 甲基转移酶 (DNA methyl-transferase, DNMTs) 的表达,减少压力诱导的 BDNF 基因甲基化,

促进 BDNF 的转录,进而调节突触可塑性,最终达到改善抑郁症状的目的^[98-99]。同时,运动还通过促进 VEGF 启动子区域的去甲基化,提高海马区的十一易位蛋白水平,从而优化海马结构^[100]。此外,小胶质细胞作为中枢神经系统中的主要免疫细胞,可以活化为促炎和抗炎两种表型,促炎/抗炎表型平衡在维持大脑稳态和应对神经炎症方面发挥着关键作用^[101]。运动可促使 TNF- α 和 IL-6 基因的启动子区域甲基化增加,导致促炎因子表达降低;同时减少 IL-10 基因甲基化,增加抗炎因子表达,从而降低外周促炎因子通过血脑屏障对小胶质细胞的激活,减轻免疫应答或调整其形态,缓解神经炎症,延缓抑郁症发展^[69,102]。

组蛋白是染色体的关键成分之一,在表观遗传中发挥着关键作用^[96]。组蛋白乙酰化水平的调控由组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)两种酶共同维持,能够快速响应环境刺激,调节基因表达^[98]。运动能够提升大鼠海马区组蛋白 H4K12ac 和前额叶皮质组蛋白 H4 的乙酰化水平,发挥对神经元的保护作用^[103]。运动还能够促进 BDNF 启动子 IV 中组蛋白 H3 的乙酰化,同时降低 HDAC 的表达,以维持大鼠海马中 BDNF 基因的稳定表达^[99,104]。此外,运动通过调节 HDAC 和 HAT 的活性,影响海马结构,最终改善抑郁症状^[105]。运动还能够通过调控组蛋白乙酰化减轻大脑炎症,改善抑郁症状。具体而言,运动促进大鼠海马区域 NPY mRNA 的表达,同时降低 Hdac5 mRNA 水平,导致组蛋白 H3K18 位点乙酰化水平提升,最终通过调控

环氧合酶-2 减少小胶质细胞的免疫应答,降低大脑炎症^[106]。

miRNA 作为一类广泛存在于生物体内的内源性非编码 RNA,通过与靶基因结合,调控其翻译或降解,影响神经元功能^[107-108]。运动被证实能够调控 miR-21、miR-15b、miR-199a、miR-28a、miR-98 和 miR-148b 等 miRNA 的表达,激活雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)或调控海马神经生长相关蛋白-43(growth-associated protein, GAP-43)、神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM) mRNA 的表达,增加海马突触结构可塑性,延缓抑郁症的发展^[107-108]。miRNA 还可通过直接或间接与抑郁症相关的靶基因结合降解 mRNA 或阻止 mRNA 翻译,调节包括小胶质细胞在内的免疫细胞功能,降低大脑炎症,改善抑郁症状^[109]。运动可通过激活 miR-223,抑制 TLR4 mRNA 的翻译,减少下游促炎细胞因子 IL-1 β 表达,并增加巨噬细胞中抗炎因子 IL-10 表达,减轻大脑炎症,最终改善小鼠抑郁症状^[110]。

积极参与运动能够触发一系列有益的表观遗传变化,这些变化对于改善抑郁症状具有重要作用。但是,表观遗传学作为运动改善抑郁的热点方向存在以下问题:1) 由于技术的局限性,用于研究运动缓解抑郁症的表观遗传变异技术还不能完全区分 DNA 甲基化与其他相关的表观遗传标记。2) 由于表观遗传学的特性,临床研究难以获得脑组织进行病理性表观遗传学检测,即使获得脑组织也仅能进行断层面的 DNA 修饰检测,无法进行动态观察,因此目前研究仍大量集中于基础研究。3) 表观遗传易受到抑郁症患者年龄、性别、人种等多因素

表 2 运动改善抑郁的潜在机制

运动调控对象	改善抑郁的生理生化效应
上调 IGF-1	促进海马区域的神经发生,改善神经元信号传导 ^[81-82,84]
上调 BDNF/MAPK	促进神经发生,增加脑区体积 ^[77-78]
上调 VEGF	促进内皮细胞增殖和血管生成,使脑脉管系统的重构 ^[41]
上调 PGC-1 α /FND5/Irisin	促进神经发生,促进 BDNF 表达发挥对神经元的保护作用 ^[85-86]
上调 NGF	抑制氧化应激和中枢神经元凋亡 ^[50]
下调 IL-6、IL-1、TNF- α 、CRP	降低全身炎症水平,缓解脂肪代谢失调;提高海马小胶质细胞活性;缓解 HPA 轴应激反应,缓解糖皮质激素抵抗;提高 5-HT 水平,改善神经传递;促进 BDNF 表达,发挥对神经胶质细胞保护作用 ^[43-45]
上调 IL-10、IL-4、IL-1ra	下调单核细胞上的 Toll 样受体,抑制单核细胞或巨噬细胞浸润脂肪组织,提高抗炎能力 ^[46]
下调 LPS 和 TLR4	降低肠道炎症水平 ^[59,72]
下调 HPA 轴活性,下调皮质醇分泌	抑制氧化应激和中枢神经元凋亡 ^[50]
上调内啡肽、大麻素	促进海马体神经发生 ^[55-57]
上调犬尿氨酸氨基转移酶	提高中枢神经系统色氨酸的代谢产物的分解效率 ^[39]
上调 5-HT 和 γ -氨基丁酸水平	改善突触传递和神经可塑性;促进细胞因子 IGF-1 和 BDNF 的释放 ^[84]
上调抗氧化酶谷胱甘肽、超氧化物歧化酶	降低一氧化氮水平;提高抗氧化能力,维持氧化还原稳态 ^[93-94]
下调脂质过氧化、蛋白质氧化水平	改善线粒体功能 ^[95]
上调线粒体酶活性	降低 ROS 水平 ^[92]
提高布劳蒂亚菌、双歧杆菌、瘤胃球菌、粪杆菌、玫瑰杆菌丰度	激活迷走神经,增加血清素、 γ -氨基丁酸、神经肽 Y 和多巴胺等 ^[70-71]
提高乳酸杆菌并降低大肠杆菌丰度	减轻神经炎症 ^[61]
BDNF 和 VEGF 基因去甲基化	增强神经突触可塑性 ^[98-100]
TNF- α 和 IL-6 基因甲基化,IL-0 基因去甲基化	调节小胶质细胞等免疫细胞功能,减轻神经炎症 ^[69,102]
运动促进前额叶皮质组蛋白 H3 和 H4 多位点乙酰化	促进神经发生,减轻神经炎症,改善海马体结构 ^[99,103-104,106]
调控 miR-21、miR-15b、miR-199a、miR-28a、miR-98、miR-148b	影响海马突触结构可塑性,减轻神经炎症 ^[107-110]

的影响,这导致运动缓解抑郁症与表观遗传修饰标记物间存在错误关联,因此基于表观遗传学的研究结果需要慎重解读。

基于广泛的动物实验,运动已被证实能够显著减轻抑郁样行为。本综述系统地汇总了运动干预在改善抑郁症状时所涉及的多层面机制(表2),旨在为理解运动如何影响抑郁症状提供全面的科学视角。

3 总结与展望

本文系统性地探讨了运动改善抑郁症的多层次机制,从宏观的神经系统结构,包括大脑结构的重塑与神经炎症的调控,到与神经系统形成复杂串扰的神经内分泌系统和“脑—肠道—微生物群轴”的动态平衡,再到细胞和细胞器层面的星形胶质细胞与线粒体功能优化,直至分子水平的表观遗传修饰,揭示了运动改善抑郁症状潜在的多靶点作用。

运动作为一种非药物干预手段,在预防和治疗抑郁症方面展现出了显著的效果和潜力。尽管运动改善抑郁症的机制已经取得了一定的研究进展,但仍有许多未解决的问题。例如:在精准运动处方研制方面,鉴于不同人群、不同抑郁状态对运动的反应存在差异,研究应致力于开发个性化的运动处方,以实现最佳的抗抑郁效果。这需要进一步探讨运动类型、强度、频率、持续时间等因素与抑郁症状改善之间的量效关系。在运动与药物结合治疗方面,未来的研究可以探索运动与药物治疗相结合的协同效应,以及这种结合治疗对不同抑郁亚型的适用性和有效性。在长期运动效果的追踪研究方面,目前大多数研究集中在短期运动干预的效果上,长期运动对抑郁症的预防和治疗效果及其潜在机制仍需进一步研究。在运动与饮食的联合干预方面,研究运动与特定饮食干预(如抗炎饮食、抗氧化饮食)相结合对抑郁症防治的叠加或协同效应,可能为抑郁症的综合治疗提供新思路。在运动干预的生物标志物筛选方面,寻找和验证运动干预的生物标志物,有助于评估运动对抑郁症的预防和治疗效果,以及预测个体对运动干预的反应。在运动干预的社会心理因素方面,除了生理生化机制外,运动干预的社会心理因素(如运动社交、运动动机等)对抑郁症防治的影响也值得深入研究。

运动作为一种安全、经济、有效的抑郁症防治手段,其科学性和实践指导意义日益凸显。未来的研究应继续深化对运动改善抑郁症状机制的理解,推动运动干预在临床实践中的应用,为抑郁症患者提供更多有效的治疗选择。

参考文献:

- [1] MURRAY C J L, ARAVKIN A Y, ZHENG P, et al. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. The Lancet, 2020, 396(10258): 1223–1249.
- [2] RECCHIA F, BERNAL J D K, FONG D Y, et al. Physical activity interventions to alleviate depressive symptoms in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Pediatrics, 2023, 177(2): 132–140.
- [3] MARWAHA S, PALMER E, SUPPES T, et al. Novel and emerging treatments for major depression[J]. Lancet, 2023, 401(10371): 141–153.
- [4] RADHAKRISHNAN L, LEEB R T, BITSKO R H, et al. Pediatric emergency department visits associated with mental health conditions before and during the covid-19 pandemic – united states, january 2019–january 2022[J]. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2022, 71(8): 319–324.
- [5] DANIALI H, MARTINUSSEN M, FLATEN M A. A global meta-analysis of depression, anxiety, and stress before and during covid-19[J]. Health Psychology, 2023, 42(2): 124–138.
- [6] WALTER H J, ABRIGHT A R, BUKSTEIN O G, et al. Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with major and persistent depressive disorders[J]. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2023, 62(5): 479–502.
- [7] HEISSEL A, HEINEN D, BROKMEIER L L, et al. Exercise as medicine for depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis with meta-regression[J]. British Journal of Sports Medicine, 2023, 57(16): 1049–1057.
- [8] PELUSO M A, GUERRA D E ANDRADE L H. Physical activity and mental health: The association between exercise and mood[J]. Clinics, 2005, 60(1): 61–70.
- [9] 李博文,于洁,马永春,等. ICF-CY 视域下身体活动干预改善儿童青少年焦虑研究进展[J]. 北京体育大学学报, 2024, 47(12): 102–119.
- [10] ROSS R E, VANDERWERKER C J, SALADIN M E, et al. The role of exercise in the treatment of depression: Biological underpinnings and clinical outcomes[J]. Molecular Psychiatry, 2022, 28(1): 298–328.
- [11] 姚崇,赵闪光,毛志宏,等. 体力活动干预对大学生抑郁症的改善效果与代谢机制[J]. 陕西师范大学学报(自然科学版), 2019, 47(3): 21–30+125.
- [12] NOETEL M, SANDERS T, GALLARDO-GÓMEZ D, et al. Effect of exercise for depression: Systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. British Medical Journal, 2024, 384: e075847.
- [13] DE OLIVEIRA L R S, MACHADO F S M, ROCHA-DIAS I, et al. An overview of the molecular and physiological antidepressant mechanisms of physical exercise in animal models of depression[J]. Molecular Biology Reports, 2022, 49(6): 4965–4975.
- [14] SCRIVEN M, MCSWEENEY A, O'CARROLL T, et al. The muscle-gut-brain axis and psychiatric illness[J]. Advanced Biology, 2023, 7(6): e2200214.
- [15] DUNCAN M J, HOLLIDAY E G, BURTON N W, et al. Prospective associations between joint categories of physical activity and insomnia symptoms with onset of poor mental health in a population-based cohort[J]. Journal of Sport and Health Science, 2023, 12(3): 295–303.
- [16] LI J Y, ZHOU X X, HUANG Z, et al. Effect of exercise intervention on depression in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis[J]. BMC Public Health, 2023, 23(1): 1918.
- [17] ZHANG Y, LI G, LIU C, et al. Corrigendum: Comparing the efficacy of different types of exercise for the treatment and prevention of depression in youths: A systematic review and network meta-analysis[J]. Frontiers in Psychiatry, 2023, 14: 1304302.
- [18] YU Q, WONG K K, LEI O K, et al. Comparative effectiveness of multiple exercise interventions in the treatment of mental health disorders: A systematic review and network meta-analysis[J]. Sports

- Medicine-Open, 2022, 8(1): 135.
- [19] WANG J, CARRU C, SEDDA S, et al. Comparative impact of exercise-based interventions for postpartum depression: A bayesian network meta-analysis[J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2024, 16(1):67-75.
- [20] MILLER K J, AREEROB P, HENNESSY D, et al. Aerobic, resistance, and mind-body exercise are equivalent to mitigate symptoms of depression in older adults: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. F1000Research, 2020, 9: 1325.
- [21] STUBBS B, VANCAMPFORT D, ROSENBAUM S, et al. Dropout from exercise randomized controlled trials among people with depression: A meta-analysis and meta regression[J]. Journal of Affective Disorders, 2016, 190: 457-466.
- [22] RANJBAR E, MEMARI A H, HAFIZI S, et al. Depression and exercise: A clinical review and management guideline[J]. Asian Journal of Sports Medicine, 2015, 6(2): e24055.
- [23] WANG X, CAI Z D, JIANG W T, et al. Systematic review and meta-analysis of the effects of exercise on depression in adolescents [J]. Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health, 2022, 16 (1): 16.
- [24] KROGH J, NORDENTOFT M, MOHAMMAD-NEZHAD M, et al. Growth hormone, prolactin and cortisol response to exercise in patients with depression[J]. Journal of Affective Disorders, 2010, 125 (1-3): 189-197.
- [25] LIN K G, STUBBS B D, ZOU W J, et al. Aerobic exercise impacts the anterior cingulate cortex in adolescents with subthreshold mood syndromes: A randomized controlled trial study[J]. Translational Psychiatry, 2020, 10(1): 155.
- [26] EUTENEUER F, DANNEHL K, DELREY A, et al. Immunological effects of behavioral activation with exercise in major depression: An exploratory randomized controlled trial[J]. Translational Psychiatry, 2017, 7(5): e1132.
- [27] MICHELI L, CECCARELLI M, D'ANDREA G, et al. Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise[J]. Brain Research Bulletin, 2018, 143: 181-193.
- [28] HEINZE K, CUMMING J, DOSANJH A, et al. Neurobiological evidence of longer-term physical activity interventions on mental health outcomes and cognition in young people: A systematic review of randomised controlled trials[J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2021, 120: 431-441.
- [29] GUJRAL S, AIZENSTEIN H, REYNOLDS C F, et al. Exercise effects on depression: Possible neural mechanisms[J]. General Hospital Psychiatry, 2017, 49: 2-10.
- [30] KLEEMEYER M M, KÜHN S, PRINDLE J, et al. Changes in fitness are associated with changes in hippocampal microstructure and hippocampal volume among older adults[J]. Neuroimage, 2016, 131: 155-161.
- [31] LIU Q, NI W G, ZHANG L J, et al. Comparative efficacy of various exercise interventions on depression in older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis[J]. Ageing Research Reviews, 2023, 91: 102071.
- [32] SUN W, LU E Y, WANG C, et al. Neurobiological mechanisms for the antidepressant effects of mind-body and physical exercises: A systematic review[J]. Mental Health and Physical Activity, 2023, 25: 100538.
- [33] LU E Y, LEE P, CAI S H, et al. Qigong for the treatment of depressive symptoms: Preliminary evidence of neurobiological mechanisms [J]. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2020, 35 (11): 1393-1401.
- [34] MIKKELSEN K, STOJANOVSKA L, POLENKOVIC M, et al. Exercise and mental health[J]. Maturitas, 2017, 106: 48-56.
- [35] BREMNER J D, MOAZZAMI K, WITTBRODT M T, et al. Diet, stress and mental health[J]. Nutrients, 2020, 12(8):2428.
- [36] ALIZADEH PAHLAVANI H. Possible role of exercise therapy on depression: Effector neurotransmitters as key players[J]. Behavioural Brain Research, 2024, 459: 114791.
- [37] TOMIGA Y, YOSHIMURA S, ITO A, et al. Exercise training rescues high fat diet-induced neuronal nitric oxide synthase expression in the hippocampus and cerebral cortex of mice[J]. Nitric Oxide-Biology and Chemistry, 2017, 66: 71-77.
- [38] PRAST H, PHILIPPU A. Nitric oxide as modulator of neuronal function[J]. Progress in Neurobiology, 2001, 64(1): 51-68.
- [39] CERVENKA I, AGUDELO L Z, RUAS J L. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health [J]. Science, 2017, 357(6349): eaaf9794.
- [40] LI A, YAU S Y, MACHADO S, et al. Enhancement of hippocampal plasticity by physical exercise as a polypill for stress and depression: A review[J]. CNS & Neurological Disorders Drug Targets, 2019, 18 (4): 294-306.
- [41] KANDOLA A, ASHDOWN-FRANKS G, HENDRIKSE J, et al. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity[J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2019, 107: 525-539.
- [42] MAHALAKSHMI B, MAURYA N, LEE S D, et al. Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21 (16): 5895.
- [43] IGNACIO Z M, DA SILVA R S, PLISSARI M E, et al. Physical exercise and neuroinflammation in major depressive disorder[J]. Molecular Neurobiology, 2019, 56(12):8323-8335.
- [44] KIECOLT-GLASER J K, DERRY H M, FAGUNDES C P. Inflammation: Depression fans the flames and feasts on the heat[J]. American Journal of Psychiatry, 2015, 172(11): 1075-1091.
- [45] MOYLAN S, EYRE H A, MAES M, et al. Exercising the worry away: How inflammation, oxidative and nitrogen stress mediates the beneficial effect of physical activity on anxiety disorder symptoms and behaviours[J]. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2013, 37(4): 573-584.
- [46] GLEESON M, BISHOP N C, STENSEL D J, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease[J]. Nature Reviews Immunology, 2011, 11(9): 607-615.
- [47] JING D Q, HOU X L, GUO X, et al. Astrocytes in post-stroke depression: Roles in inflammation, neurotransmission, and neurotrophin signaling[J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2023, 43(7): 3301-3313.
- [48] XIE X H, LAI W T, XU S X, et al. Hyper-inflammation of astrocytes in patients of major depressive disorder: Evidence from serum

- astrocyte-derived extracellular vesicles[J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2023, 109: 51–62.
- [49] ZHOU L, WANG T, YU Y W, et al. The etiology of poststroke-depression: A hypothesis involving hpa axis[J]. *Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2022, 151: 113146.
- [50] 于芳, 崔建梅, 薄媛媛, 等. 跑台运动对慢性应激抑郁大鼠行为学及海马 ca1、ca3 区 ngf 表达的影响[J]. *首都体育学院学报*, 2015, 27(2): 185–191.
- [51] ZSCHUCKE E, RENNEBERG B, DIMEO F, et al. The stress-buffering effect of acute exercise: Evidence for hpa axis negative feedback[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 51: 414–425.
- [52] GERBER M, IMBODEN C, BECK J, et al. Effects of aerobic exercise on cortisol stress reactivity in response to the trier social stress test in inpatients with major depressive disorders: A randomized controlled trial[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2020, 9(5): 1419.
- [53] MURCK H, LEHR L, JEZOVA D. A viewpoint on aldosterone and bmi related brain morphology in relation to treatment outcome in patients with major depression[J]. *Journal of Neuroendocrinology*, 2023, 35(2): e13219.
- [54] HARVEY S B, OVERLAND S, HATCH S L, et al. Exercise and the prevention of depression: Results of the hunt cohort study[J]. *American Journal of Psychiatry*, 2018, 175(1): 28–36.
- [55] HARBER V J, SUTTON J R. Endorphins and exercise[J]. *Sports Medicine*, 1984, 1(2): 154–171.
- [56] SCHOENFELD T J, SWANSON C. A runner's high for new neurons? Potential role for endorphins in exercise effects on adult neurogenesis[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1077.
- [57] SIEBERS M, BIEDERMANN S V, BINDILA L, et al. Exercise-induced euphoria and anxiolysis do not depend on endogenous opioids in humans[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 126: 105173.
- [58] DONOSO F, CRYAN J F, OLAVARRÍA-RAMÍREZ L, et al. Inflammation, lifestyle factors, and the microbiome-gut-brain axis: Relevance to depression and antidepressant action [J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2022, 113(2): 246–259.
- [59] CHANG L, WEI Y, HASHIMOTO K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions[J]. *Brain Research Bulletin*, 2022, 182: 44–56.
- [60] SIMPSON C A, DIAZ-ARTECHE C, ELIBY D, et al. The gut microbiota in anxiety and depression – a systematic review[J]. *Clinical Psychology Review*, 2021, 83: 101943.
- [61] DING Z, DU L. Swimming exercise ameliorates depressive-like behavior by anti-inflammation activity, rebalancing gut escherichia coli and lactobacilli[J]. *Brain Research*, 2022, 1797: 148113.
- [62] FOROOZAN P, JAHROMI M K, NEMATI J, et al. Probiotic supplementation and high-intensity interval training modify anxiety-like behaviors and corticosterone in high-fat diet-induced obesity mice[J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 1762.
- [63] MITREA L, NEMES S A, SZABO K, et al. Guts imbalance imbalances the brain: A review of gut microbiota association with neurological and psychiatric disorders[J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9: 813204.
- [64] LIU L X, WANG H Y, CHEN X Y, et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: From pathogenesis to treatment [J]. *E-biomedicine*, 2023, 90: 104527.
- [65] MARGOLIS K G, CRYAN J F, MAYER E A. The microbiota-gut-brain axis: From motility to mood[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1486–1501.
- [66] ZHANG Y Y, FAN Q L, HOU Y L, et al. Bacteroides species differentially modulate depression-like behavior via gut-brain metabolic signaling[J]. *Brain Behavior and Immunity*, 2022, 102: 11–22.
- [67] LIMA-OJEDA J M, RUPPRECHT R, BAGHAI T C. "I Am I and My Bacterial Circumstances": Linking Gut Microbiome, Neurodevelopment, and Depression[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2017, 8: 153.
- [68] CATALDI S, POLI L, SAHIN F N, et al. The effects of physical activity on the gut microbiota and the gut-brain axis in preclinical and human models: A narrative review[J]. *Nutrients*, 2022, 14(16): 3293..
- [69] REN J C, XIAO H L. Exercise for mental well-being: Exploring neurobiological advances and intervention effects in depression [J]. *Life*, 2023, 13(7): 1505.
- [70] ZEPPA S D, FERRINI F, AGOSTINI D, et al. Nutraceuticals and physical activity as antidepressants: The central role of the gut microbiota[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2): 236.
- [71] SUNESON K, LINDAHL J, HARSMAR S C, et al. Inflammatory depression-mechanisms and non-pharmacological interventions[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(4): 1640.
- [72] 章森, 漆正堂, 刘微娜. “肠漏-免疫激活”的弱化: 运动减轻抑郁性神经炎症的新通路[J]. *体育科学*, 2020, 40(3): 64–74.
- [73] PARK H J, RHIE S J, SHIM I. Regulatory role of cytokines on etiology of depression in animal models: Their biological mechanisms and clinical implication with physical exercise[J]. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 2022, 18(6): 344–349.
- [74] DÍAZ-CASTRO B, ROBEL S, MISHRA A. Astrocyte endfeet in brain function and pathology: Open questions[J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2023, 46: 101–121.
- [75] JEMNI M, ZAMAN R, CARRICK F R, et al. Exercise improves depression through positive modulation of brain-derived neurotrophic factor (bdnf). A review based on 100 manuscripts over 20 years[J]. *Frontiers in Physiology*, 2023, 14: 1102526.
- [76] LI Y, LUO Y M, TANG J, et al. The positive effects of running exercise on hippocampal astrocytes in a rat model of depression [J]. *Translational Psychiatry*, 2021, 11(1): 83.
- [77] HOLMES P V. Trophic mechanisms for exercise-induced stress resilience: Potential role of interactions between bdnf and galanin[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2014, 5: 90.
- [78] DUMAN C H, SCHLESINGER L, RUSSELL D S, et al. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice[J]. *Brain Research*, 2008, 1199: 148–158.
- [79] WANG X Y, YANG H H, LIU C Y, et al. A new diagnostic tool for brain disorders: Extracellular vesicles derived from neuron, astrocyte, and oligodendrocyte[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2023, 16: 1194210.
- [80] UPADHYA R, ZINGG W, SHETTY S, et al. Astrocyte-derived extracellular vesicles: Neuroreparative properties and role in the pathogenesis of neurodegenerative disorders[J]. *Journal of Controlled Release*, 2020, 323: 225–239.
- [81] KUANG W H, DONG Z Q, TIAN L T, et al. Igf-1 defends against chronic-stress induced depression in rat models of chronic unpredictable mild stress through the pi3k/akt/foxo3a pathway[J]. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2018, 34(7): 370–376.

- [82] AMIDFAR M, REUS G Z, DE MOURA A B, et al. The Role of Neurotrophic Factors in Pathophysiology of Major Depressive Disorder [M]// Major Depressive Disorder: Rethinking and Understanding Recent Discoveries. Singapore: Springer Singapore, 2021: 257–272.
- [83] 冯丽丽, 李博文, 田振军. 振动训练与心血管及脑部疾病防治研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(4): 502–511.
- [84] TAI F, WANG C, DENG X, et al. Treadmill exercise ameliorates chronic rem sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and cognitive impairment in c57bl/6j mice[J]. Brain Research Bulletin, 2020, 164: 198–207.
- [85] DE SOUSA R A L, ROCHA-DIAS I, DE OLIVEIRA L R S, et al. Molecular mechanisms of physical exercise on depression in the elderly: A systematic review[J]. Molecular Biology Reports, 2021, 48(4): 3853–3862.
- [86] JODEIRI FARSHBAF M, ALVINA K. Multiple roles in neuroprotection for the exercise derived myokine irisin[J]. Frontiers in Aging Neuroscience, 2021, 13: 649929.
- [87] KLEIN I L, VAN DE LOO K F E, SMEITINK J A M, et al. Cognitive functioning and mental health in mitochondrial disease: A systematic scoping review[J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2021, 125: 57–77.
- [88] BüTTIKER P, WEISSENBERGER S, ESCH T, et al. Dysfunctional mitochondrial processes contribute to energy perturbations in the brain and neuropsychiatric symptoms[J]. Frontiers in Pharmacology, 2023, 13: 1095923.
- [89] BAO P, GONG Y X, WANG Y J, et al. Hydrogen sulfide prevents lps-induced depression-like behavior through the suppression of nlrp3 inflammasome and pyroptosis and the improvement of mitochondrial function in the hippocampus of mice[J]. Biology, 2023, 12(8): 1092.
- [90] SONG Y, CAO H, ZUO C C, et al. Mitochondrial dysfunction: A fatal blow in depression[J]. Biomedicine & Pharmacotherapie, 2023, 167: 115652.
- [91] CHEN X P, LIU Y Y, PU J C, et al. Proteomics reveals mitochondrial dysfunction and energy metabolism disturbance of intestine in a nonhuman primate model of depression[J]. Journal of Affective Disorders, 2023, 333: 562–570.
- [92] TUTAKHAIL A, NAZARI Q A, KHABIL S, et al. Muscular and mitochondrial effects of long-term fluoxetine treatment in mice, combined with physical endurance exercise on treadmill[J]. Life Sciences, 2019, 232: 116508.
- [93] SILVA LAD, TORTELLI L, MOTTA J, et al. Effects of aquatic exercise on mental health, functional autonomy and oxidative stress in depressed elderly individuals: A randomized clinical trial[J]. Clinics (Sao Paulo), 2019, 74: e322.
- [94] MALKIEWICZ M A, SZARMACH A, SABISZ A, et al. Blood-brain barrier permeability and physical exercise[J]. Journal of Neuroinflammation, 2019, 16(1): 15.
- [95] WU T, HUANG Y, GONG Y, et al. Treadmill exercise ameliorates depression-like behavior in the rats with prenatal dexamethasone exposure: The role of hippocampal mitochondria[J]. Frontiers in Neuroscience, 2019, 13: 264.
- [96] SINGH M K, GORELIK A J, STAVE C, et al. Genetics, epigenetics, and neurobiology of childhood-onset depression: An umbrella review[J]. Molecular Psychiatry, 2024, 29(3): 553–565.
- [97] FRIES G R, SALDANA V A, FINNSTEIN J, et al. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse[J]. Molecular Psychiatry, 2023, 28(1): 284–297.
- [98] YUAN M L, YANG B, ROTHSCCHILD G, et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: Molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8: 309.
- [99] CEFIS M, CHANEY R, WIRTZ J, et al. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain bdnf overproduction[J]. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2023, 16: 1275924.
- [100] SOLVSTEN C A E, DE PAOLI F, CHRISTENSEN J H, et al. Voluntary physical exercise induces expression and epigenetic remodeling of *vegfa* in the rat hippocampus[J]. Molecular Neurobiology, 2018, 55(1): 567–582.
- [101] LIU L, TANG J, LIANG X, et al. Running exercise alleviates hippocampal neuroinflammation and shifts the balance of microglial m1/m2 polarization through adiponectin/adipor1 pathway activation in mice exposed to chronic unpredictable stress[J]. Molecular Psychiatry, 2024, 29(7): 2031–2042.
- [102] WANG J, HODES G E, ZHANG H X, et al. Epigenetic modulation of inflammation and synaptic plasticity promotes resilience against stress in mice[J]. Nature Communications, 2018, 9: 477.
- [103] ZHONG T, REN F, HUANG C S, et al. Swimming exercise ameliorates neurocognitive impairment induced by neonatal exposure to isoflurane and enhances hippocampal histone acetylation in mice[J]. Neuroscience, 2016, 316: 378–388.
- [104] GOMEZ-PINILLA F, ZHUANG Y, FENG J, et al. Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation[J]. The European Journal of Neuroscience, 2011, 33(3): 383–390.
- [105] SLEIMAN S F, HENRY J, AL-HADDAD R, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (bdnf) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate[J]. Elife, 2016, 5: e15092.
- [106] JIANG P, DANG R L, LI H D, et al. The impacts of swimming exercise on hippocampal expression of neurotrophic factors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014(1): 729827.
- [107] YAN L, WANG M, YANG F Z, et al. Physical exercise mediates a cortical fmpr-mtor pathway to improve resilience against chronic stress in adolescent mice[J]. Translational Psychiatry, 2023, 13(1): 16.
- [108] KHOURY R, NAGY C. Running from stress: A perspective on the potential benefits of exercise-induced small extracellular vesicles for individuals with major depressive disorder[J]. Frontiers in Molecular Biosciences, 2023, 10: 1154872.
- [109] IMURA T. Exploratory integrated analysis of circulating exosomal mirna and tissue mrna related to long-term physical activity for more than 25 years: A bioinformatics study[J]. European Journal of Applied Physiology, 2023, 123(7): 1447–1454.
- [110] QU H L, LIU R L, CHEN J Q, et al. Aerobic exercise inhibits cums-depressed mice hippocampal inflammatory response via activating hippocampal mir-223/tlr4/myd88-nf- κ b pathway[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(8): 2676.