

· 综述与专论 ·

运动通过调控鸢尾素防治抑郁症的研究进展

赵纯纯^{ID}, 刘阳^{ID}, 李致潇^{*ID}

430065 湖北省武汉市, 湖北中医药大学体育健康学院

* 通信作者: 李致潇, 副教授; E-mail: Lizhixiao@hbucom.edu.cn

【摘要】 抑郁障碍的药物治疗普遍存在起效慢、不良反应大等局限, 探索安全且有效的非药物干预策略具有重要意义。运动疗法作为简便、低成本的干预方式, 已被证实能显著改善抑郁症状, 但其生物学机制尚需系统阐明。本研究围绕新型肌因子鸢尾素 (irisin) 展开系统综述, 发现规律运动可激活骨骼肌受体 γ 共激活因子 α (PGC- α) / 含 III 型纤连蛋白结构域蛋白 5 (FNDC5) 通路, 促进鸢尾素分泌; 鸢尾素穿越血脑屏障后, 通过抑制神经炎症、上调脑源性营养因子表达、增强神经可塑性、调节肠-脑轴功能, 形成“肌肉-大脑”多靶点干预环路, 从而缓解抑郁症状。不同运动类型对鸢尾素的调控作用有所差异, 其中中等强度有氧和高强度间歇训练效果更为显著。综上, 本研究明确了鸢尾素介导的肌-脑轴作用是运动抗抑郁的核心机制之一, 为抑郁症的防治提供了新的研究视角, 并展现出良好的临床与公共健康转化前景。

【关键词】 抑郁症; 运动; 鸢尾素; 机制; 综述

【中图分类号】 R 749.41 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0454

Research Progress on Exercise Preventing and Treating Depression Through Regulation of Irisin

ZHAO Chunqun, LIU Yang, LI Zhixiao*

College of Physical Education and Health, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

*Corresponding author: LI Zhixiao, Associate professor; E-mail: Lizhixiao@hbucom.edu.cn

【Abstract】 The pharmacological treatment of depressive disorder is often limited by slow onset of action and significant side effects, highlighting the importance of exploring safe and effective non-pharmacological intervention strategies. Exercise therapy, as a simple and low-cost intervention, has been shown to significantly alleviate depressive symptoms; however, its underlying biological mechanisms require systematic elucidation. This study presents a systematic review focusing on irisin, a novel myokine. It finds that regular exercise activates the PGC-1 α /FNDC5 pathway in skeletal muscle, promoting irisin secretion. After crossing the blood-brain barrier, irisin alleviates depressive symptoms by forming a "muscle-brain" multi-target intervention loop through inhibiting neuroinflammation, upregulating brain-derived neurotrophic factor expression, enhancing neuroplasticity, and modulating the gut-brain axis. The regulatory effects on irisin vary across different exercise modalities, with moderate-intensity aerobic exercise and high-intensity interval training showing more pronounced effects. In summary, this study identifies the irisin-mediated muscle-brain axis as one of the core mechanisms underlying the antidepressant effects of exercise, offering a new research perspective for the prevention and treatment of depressive disorder, and demonstrating promising potential for clinical and public health translation.

【Key words】 Depressive disorder; Exercise; Irisin; Mechanism; Review

抑郁障碍是一种全球高发的精神障碍, 其终生患病率约 20%, 全球已有超 3 亿人受其影响, 已成为公共卫生领域的关键问题^[1-2]。传统抗抑郁药物在临床上应用

广泛, 但存在疗效滞后、复发率高、不良反应明显等问题, 因此寻找更有效、更安全、更可持续的非药物干预手段尤为重要。近年来, 运动疗法因其成本低、易于实施等

基金项目: 湖北省自然科学基金联合基金项目 (2025AFD575)

引用本文: 赵纯纯, 刘阳, 李致潇. 运动通过调控鸢尾素防治抑郁症的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2026. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2025.0454. [Epub ahead of print] [www.chinagp.net]

ZHAO C C, LIU Y, LI Z X. Research progress on exercise preventing and treating depression through regulation of irisin[J]. Chinese General Practice, 2026. [Epub ahead of print]

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

优势,逐渐受到学界与临床的重视。运动可通过促使骨骼肌表达过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α (PGC- 1α),上调Ⅲ型纤连蛋白结构域蛋白5 (FNDC5),进而生成一种可溶性肌源性蛋白——鸢尾素 (irisin)^[3]。新近群体流行病学调查显示,运动后外周循环鸢尾素水平升高,可透过血脑屏障 (blood-brain barrier) 作用于中枢神经系统,在抑郁症的发生发展中发挥重要作用^[4]。从病理机制来看,抑郁症的发生发展涉及多个关键环节,包括中枢神经系统慢性炎症反应增强、神经可塑性受损、脑源性神经营养因子 (BDNF) 分泌减少等。已有实验证据表明,运动诱导产生的鸢尾素可通过调节中枢神经系统 BDNF 的表达,促进神经元增殖,恢复突触可塑性,改善情绪障碍与认知功能异常^[1]。临床及动物实验显示,重度抑郁患者脑内 FNDC5 基因或鸢尾素表达水平显著降低^[5],进一步提示鸢尾素在抑郁症发生发展中具有重要意义。研究表明,运动可通过肌-脑轴调控鸢尾素分泌并激活中枢神经系统相关通路,在抑郁症干预中具有重要应用潜力。该机制既弥补了传统药物治疗的不足,也为制订个性化运动疗法干预方案提供了理论依据。本综述围绕运动诱导鸢尾素发挥抗抑郁作用的机制,系统梳理不同运动形式对鸢尾素分泌水平的影响及其潜在作用途径,深入分析其在调控神经炎症、促进神经营养因子表达及增强神经可塑性中的具体功能,以期未来将鸢尾素与运动联合应用于抑郁症防治提供科学依据与实践路径。

1 鸢尾素的来源与功能

1.1 鸢尾素的来源

鸢尾素是一种在运动时由骨骼肌分泌并进入血液循环的肌肉因子^[6-7]。作为多肽类激素,其由前体蛋白 FNDC5 裂解产生^[8]。FNDC5 为跨膜蛋白,在骨骼肌和心肌中高表达,同时也分布于脑、肝脏、脂肪等多种组织。在运动刺激下,骨骼肌细胞中的 FNDC5 被蛋白酶剪切,其胞外段 N 端部分 (含纤连蛋白Ⅲ型结构域) 被释放入血液循环,即为成熟鸢尾素。因此,骨骼肌被认为是运动诱导循环鸢尾素水平升高的主要来源。近年研究发现, FNDC5/ 鸢尾素不仅表达于骨骼肌,在中枢神经系统 (如海马、前额叶皮层等脑区) 也广泛存在,提示其可能在中枢内通过自分泌或旁分泌方式参与神经调节。鸢尾素的合成受上游调控因子 PGC- 1α 调控。PGC- 1α 作为细胞能量代谢及线粒体生物发生的关键转录共激活因子,在运动时表达显著上调,可促进 FNDC5 的转录与翻译,进而增加鸢尾素的合成与分泌^[9]。PGC- 1α /FNDC5/ 鸢尾素信号通路在骨骼肌中尤为重要,可将运动刺激与全身代谢调控相联系^[10]。值得注意的是,该通路不仅在外周被激活,在中枢神经系统中同样存在。

运动可上调海马等脑区 PGC- 1α 与 FNDC5 的表达,促进脑源性鸢尾素生成,提示该通路是运动调控大脑功能的关键分子桥梁。

1.2 鸢尾素的功能

鸢尾素既能调控外周代谢,也可作用于中枢神经系统^[11]。在外周,鸢尾素通过促进白色脂肪组织棕色化、上调解偶联蛋白1 (UCP1) 表达、增加能量消耗,进而改善肥胖与胰岛素抵抗^[12]。在2型糖尿病等代谢性疾病中,其可抑制肝脏糖异生关键酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (PEPCK)、葡萄糖-6-磷酸酶 (G6Pase) 活性,降低血糖与血脂水平,缓解代谢综合征^[13]。此外,鸢尾素通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 等信号通路,增强骨骼肌与肝脏对葡萄糖的摄取及脂肪酸氧化,全面改善糖脂代谢^[14]。上述作用对抑郁症防治具有重要意义,代谢异常可加剧慢性低度炎症,而鸢尾素通过改善外周代谢,从源头上抑制促炎信号,为其中枢抗炎与抗抑郁作用奠定基础。

鸢尾素发挥中枢作用需能够透过血脑屏障。研究表明,鸢尾素可作为循环肽进入脑内,成为连接外周与大脑的重要信使^[15],其穿越血脑屏障的机制依赖特定转运蛋白或胞外囊泡^[16]。小鼠脑组织中已检测到鸢尾素,且其水平与血浆水平呈正相关,为鸢尾素介导外周-中枢调控提供了直接证据^[17]。进入脑内后,外源性 & 脑内源性鸢尾素共同调节神经元的功能与存活。鸢尾素在中枢的作用主要由 $\alpha V\beta 5$ 整合素受体介导,该受体广泛分布于神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞^[18-19]。与受体结合后可激活信号传导及转录激活蛋白6 (STAT6)、促分裂素原活化蛋白激酶亚族 (ERK/p38) 以及 Janus 激酶-信号传导和转录激活因子 (JAK2-STAT6) 等多条信号通路,发挥神经保护、抗炎、抗凋亡及神经内分泌调节等作用^[18, 20]。在脑出血模型中,鸢尾素通过该受体激活 AMPK 信号通路,上调 Bcl-2,下调白介素 1β (IL- 1β) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),从而减轻神经损伤并改善行为结局^[21]。研究显示,PGC- 1α / 鸢尾素通路在调节抑郁样行为中发挥关键作用^[22]。

2 运动对鸢尾素水平的调控

运动是诱导鸢尾素分泌的主要生理刺激。不同类型、强度及持续时间的运动对鸢尾素水平的调控存在差异,其原因主要与不同运动在能量系统利用、肌肉募集模式等方面的差异有关^[23]。章森等^[16]总结指出,运动诱导的鸢尾素水平会随运动强度变化而改变。因此,下文将从有氧运动、抗阻运动及高强度间歇训练3个方面,探讨其对鸢尾素水平的不同影响,见表1。

2.1 有氧运动

有氧运动具有改善心肺功能、促进全身健康等益处，是目前研究运动对鸢尾素水平影响最为广泛的运动类型^[24]。多项研究表明，有氧运动可显著提高鸢尾素水平^[25-27]。有氧运动通过持续性肌肉收缩，高度依赖氧化磷酸化过程，可强烈激活 PGC-1 α 信号通路，上调骨骼肌中 FNDC5 表达，经蛋白裂解后将鸢尾素释放入血液循环^[28]。该效应对氧化代谢的深度依赖，也是有氧运动相较于其他运动方式更能有效提升鸢尾素水平的核心原因。

一项针对超重中老年男性的研究比较了有氧运动与抗阻训练对血浆鸢尾素水平的影响，结果显示，有氧组血浆鸢尾素水平升高 9.6%，而抗阻运动组无显著变化，提示在该人群中，有氧运动对提升循环鸢尾素水平的效果更为突出^[29]。Merawati 等^[30]对肥胖女性进行为期 4 周的中等强度有氧运动、抗阻运动及联合训练干预，发现尽管有氧运动组鸢尾素水平有所上升，但联合训练组提升幅度更大，提示不同运动类型间存在协同作用。

小鼠实验进一步证实，为期 8 周的中等强度（70% VO₂ max）有氧运动可使鸢尾素在骨骼肌和血液循环中高表达^[31]。有学者通过小鼠实验细化了不同强度有氧运动对鸢尾素水平的影响，将小鼠分为久坐组、低强度、中等强度和高强度跑步机运动组，结果显示血清鸢尾素水平随运动强度发生变化，其中中等强度运动下表现出较好的应答效应^[32]。这表明并非所有强度的有氧运动均可显著提升鸢尾素水平，因此有必要筛选出能够有效刺激鸢尾素生成的最佳运动强度。

此外，Zhao 等^[33]研究发现，有氧运动可通过提升鸢尾素水平促进海马神经发生并改善认知功能，为鸢尾素介导有氧运动的神经保护作用提供了直接证据。值得注意的是，有氧运动在抑郁人群中同样展现出良好的可行性与疗效。系统研究表明，中等强度有氧运动可有效提高各年龄段患者的依从性，并产生显著抗抑郁效应^[34-35]。Bilek 等^[36]开展的随机对照试验证实，伴有抑郁症状的患者可完整完成 6 周有氧训练，且同步观察到鸢尾素水平升高与抑郁症状改善。

综合来看，有氧运动，尤其是中等强度有氧运动，能够有效提升鸢尾素水平，且该效应与运动持续时间、强度及个体代谢状态相关。

2.2 抗阻运动

抗阻运动已被证实不仅能有效改善患者抑郁情绪，还能为其带来增强肌力、改善睡眠与生活质量、提高自我效能感与自信心等多重益处^[37]。Augustin 等^[38]系统总结指出，采用高强度渐进式抗阻运动可有效克服抑郁患者因动力不足导致的实施困难，保障抑郁治疗的持续性。研究发现，鸢尾素水平与抑郁症存在相关性^[4]，而抗阻运动已被众多研究者证实可调控鸢尾素水

平^[39-40]，其机制可能与肌纤维损伤及修复过程中卫星细胞的激活、局部炎症因子暂时升高对 FNDC5 表达的刺激有关。

然而，关于抗阻运动对鸢尾素调控效果的研究结果存在较大差异。Korkmaz 等^[29]发现，12 周抗阻训练未显著提高超重中老年男性的血浆鸢尾素水平，与有氧运动效果形成对比，提示该运动方式在这一人群中对循环鸢尾素的刺激作用有限。而 Li 等^[41]发现，抗阻运动可上调鸢尾素表达，并通过激活 AMP 依赖的蛋白激酶-沉默信息调节因子 1（AMPK-SIRT1）通路、抑制转化生长因子 β -Smad 蛋白亚族 2/3（TGF- β -Smad2/3）通路来抑制心肌纤维化，明确指出抗阻运动可提高鸢尾素水平；两项研究结果的差异可能与研究对象及检测组织不同有关。

此外，一项针对健康老年人的研究比较了不同强度抗阻运动对鸢尾素水平的影响，发现低强度抗阻运动在任何时间段均未引起鸢尾素水平变化，而高强度抗阻运动在运动后即刻可显著升高鸢尾素水平，60 min 后水平仍高于低强度抗阻运动组，其增加幅度与年轻人相当，且无性别差异^[42]。这些不一致的结果与抗阻运动对能量代谢系统的特异性招募有关：与有氧运动主要动员慢肌纤维不同，抗阻训练更依赖快肌纤维的无氧糖酵解以提高爆发力。而 PGC-1 α 的激活与 FNDC5 的表达在慢肌纤维中更为显著，这也解释了抗阻训练对鸢尾素水平的提升作用通常弱于有氧运动。不过，高强度抗阻训练可通过更大程度的肌肉募集和代谢应激，在一定程度上克服这种限制，从而促使鸢尾素水平升高，提示在设计提升鸢尾素水平的运动方案时，应优先考虑高强度、高代谢的抗阻训练方式。

2.3 高强度间歇训练（HIIT）

HIIT 因其高效性日益受到关注。HIIT 通常由短时间高强度无氧冲刺与低强度有氧恢复交替组成。相较于中等强度持续训练，其在年轻群体中因时间效率更高而更易被接受^[43]，且对抑郁的改善效果更佳^[44]。研究表明，其抗抑郁作用可能与鸢尾素有关^[11]。在高强度阶段，HIIT 与抗阻运动类似，可产生显著的代谢应激；而在恢复期，机体为偿还氧债并补充能量，会启动有氧代谢调节，进而激活 PGC-1 α ^[12]。这种交替模式产生的生理应激强于稳态运动，可更有效地促进鸢尾素分泌^[27]。

一项采用 HIIT 干预阿尔茨海默病大鼠的研究发现，HIIT 可调控 FNDC5、鸢尾素及 BDNF 水平^[45]，提示 HIIT 可通过 FNDC5/鸢尾素通路发挥神经保护作用，为运动调控脑功能的机制提供了新证据。此外，一项人体研究显示，4~6 周 HIIT 可使鸢尾素水平升高 20%~40%，并显著降低抑郁量表评分，表明其对鸢尾素分泌具有独特且强烈的刺激效应^[46]。由此可推测，

HIIT 是一种能在短时间内高效提升鸢尾素水平的运动方式,其机制可能与高强度运动与间歇恢复交替引发的特异性代谢应激及适应性反应有关^[47]。

然而,也有研究得出不同结果。Kartinah 等^[48]比较了 HIIT 对正常大鼠与肥胖大鼠血清及脂肪组织鸢尾素水平的影响,发现两组血清鸢尾素均无显著变化,而脂肪组织中鸢尾素水平明显升高,提示 HIIT 可能更主要地促进鸢尾素从循环摄取至脂肪组织。

综上,HIIT 通过高强度刺激引发更强的代谢应激与肌肉适应性反应,进而影响鸢尾素的分泌与作用,但对不同组织中鸢尾素的效应存在一定差异。此外,将 HIIT 作为提升鸢尾素水平的运动方案时,需优先考虑个体耐受性。

2.4 运动调控鸢尾素水平的影响因素

运动对鸢尾素水平的调控是一个动态过程,其中运动强度和运动时间是影响鸢尾素释放的关键因素。研究表明,鸢尾素的释放与运动强度呈倒“U”形关系,在中至高强度(60%~75% $\text{VO}_{2\text{max}}$)且持续时间>30 min 时释放最为显著^[49-50]。强度或时长过低无法充分激活 PGC-1 α ^[51],进而导致鸢尾素分泌不足;而极高强度的无氧冲刺则会引发过度氧化应激或乳酸堆积^[52]。研究显示,氧化应激水平升高与鸢尾素水平降低直接相关^[53]。此外,力竭性骑行后鸢尾素水平快速下降^[54],提示极高强度运动可能抑制鸢尾素分泌。因此可合理推测,极高强度运动可能通过诱发强烈氧化应激抑制鸢尾素分泌,而乳酸堆积也可能通过氧化应激产生间接负面影响^[55]。运动持续时间同样影响鸢尾素水平,有学者开展 8~12 周长期运动干预,观察到鸢尾素水平显著升高,提示持续规律的运动干预对提升鸢尾素水平至关重要^[40]。综上所述,运动对鸢尾素的调控是多因素共同作用的结果。中等强度、持续时间较长的有氧耐力运动是刺激鸢尾素释放最可靠的方式,HIIT 也可通过其独

特模式产生显著效应,而抗阻训练的效果则取决于是否达到足够刺激强度。因此,在制定提升鸢尾素水平的运动方案时,需综合考虑运动类型、强度及持续时间等因素的组合。

此外,运动诱导的鸢尾素释放存在显著个体差异,主要受性别、年龄及代谢状态等因素影响。在健康人群中,女性运动后鸢尾素升高幅度通常较男性更为显著,但这种差异在代谢紊乱人群中趋于消失^[50]。抑郁症患者常伴随代谢紊乱,提示抑郁状态下鸢尾素分泌可能不存在性别差异。鸢尾素水平也受年龄影响,尽管青年与老年个体对急性运动的即时反应幅度相近^[42],但老年人因肌量减少和代谢功能减退,长期运动诱导的鸢尾素分泌能力可能有所减弱^[12]。因此,老年人需通过规律体育锻炼维持肌肉量,以对抗生理性鸢尾素下降。体重状态是影响鸢尾素反应的另一关键因素^[56]:肥胖不仅会降低基础鸢尾素水平,还会减弱运动对其的刺激效应。超重/肥胖个体对运动诱导的鸢尾素反应较为迟钝,通常需要更高强度运动才能有效激活分泌通路;而非肥胖个体对多种运动强度均较为敏感^[7]。该现象具有重要临床意义,鉴于鸢尾素可介导神经保护并发挥抗抑郁作用^[1],肥胖者鸢尾素释放效率较低,可能间接削弱其运动抗抑郁的疗效。因此,在制订个性化运动处方时,应首先评估患者体重与代谢状态,并针对此类人群设计强化训练方案,以优化鸢尾素介导的抗抑郁效应。

3 运动调控鸢尾素改善抑郁症的作用机制

3.1 抑制神经炎症

鸢尾素作为运动诱导的肌源性因子,已被证实可抑制神经炎症并改善抑郁症状^[57-58]。Trettel 等^[59]将其定义为一种具有显著抗炎特性的运动因子(exerkine)。其机制涉及抑制核因子 κB /核因子 κB 抑制蛋白 α (NF- κB /I κB α)、核因子 E_2 相关因子 2 (Nrf2) 及

表 1 不同运动方式对鸢尾素水平的影响

Table 1 Effects of different exercise modalities on irisin levels

文献	运动类型	研究对象	干预方案	鸢尾素变化
INOUE 等 ^[25]	有氧运动	成年人	60%~70% $\text{VO}_{2\text{max}}$, 45 min/次, 3 d/周, 共 8 周	鸢尾素水平升高
THOMSON 等 ^[26]	有氧运动	成年人	第 1 组: 4.5 MET, 150 min/周, 共 28 周; 第 2 组: 4.5~6.0 MET, 150 min/周, 共 28 周	运动强度有所变化使得鸢尾素水平升高更明显
ARCHUNDIA-HERRERA 等 ^[27]	有氧运动	青少年	自行车: 65% MHR, 40 min/次	肌肉鸢尾素水平升高但不明显
ZHAO 等 ^[39]	抗阻运动	老年男性	腿部及核心抗阻训练: 55 min/次, 2 次/周, 共 12 周	鸢尾素水平升高, 且与脂肪百分比呈负相关
AMANAT 等 ^[40]	抗阻运动	成年女性	70~80% 1RM, 40 min/次, 2~3 次/周, 共 12 周	鸢尾素水平增加
HAGHIGHI 等 ^[43]	HIIT	成年男性	85%~95% $\text{VO}_{2\text{max}}$ 跑 30 s, 休息 30 s, 持续 5~8 min, 3 次/周, 共 8 周	鸢尾素水平增加 22.22%
MURAWSKA-CIALOWICZ 等 ^[47]	HIIT	成年男性	Tabata 方案: 训练 20 s, 休息 10 s, 持续 4 min, 2 次/周, 共 8 周	显著增加血清鸢尾素水平
ARCHUNDIA-HERRERA 等 ^[27]	HIIT	青少年	85~95% MHR 运动 1 min, 低强度恢复 1 min, 循环 6 次	肌肉鸢尾素含量明显升高

注: 1RM=1 次重复最大数, $\text{VO}_{2\text{max}}$ =最大摄氧量, MET=代谢当量, MHR=最大心率。

Toll 样受体 4/ 髓样分化初级反应蛋白 88/ 核因子 κ B (TLR4/MyD88/NF- κ B) 等信号通路,降低促炎因子[如白细胞介素 6 (IL-6)、IL-1 β] 的释放及炎症标志物[如血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)] 水平^[60-61],从而阻断“炎症-抑郁”关联通路。此外,鸢尾素还可阻断核因子 κ B/ 丝裂原活化蛋白激酶 / 干扰素调节因子 3 (NF- κ B/MAPK/IRF3) 信号通路,抑制小胶质细胞活化,进而减轻炎症反应^[62]。同时,鸢尾素可下调胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 表达,抑制星形胶质细胞激活^[63]。运动诱导产生的鸢尾素主要通过 α V β 5 整合素受体抑制星形胶质细胞与小胶质细胞的过度活化^[19]。上述两种胶质细胞是中枢神经系统炎症反应的关键递质,其过度活化可释放大促炎因子与神经毒性物质^[62],进而造成神经元损伤。鸢尾素通过从源头上抑制二者活化,可显著减少炎症递质生成。研究显示,运动诱导的鸢尾素可显著改善小鼠抑郁样行为,并在行为学指标上呈现积极效应^[64]。在更年期抑郁模型中,鸢尾素还可通过激活 AMPK 通路,逆转卵巢切除所致的抑郁样行为^[65]。上述结果提示,运动诱导的鸢尾素可能对不同阶段、不同病因诱发的抑郁均具有改善作用。此外,鸢尾素还可通过调节外周免疫系统间接影响中枢炎症状态,例如通过改善代谢状态与肠道屏障功能^[58],减少外周炎症信号向中枢的传递。上述多条抗炎途径共同构成了鸢尾素发挥神经保护效应的基础。

3.2 上调神经营养因子

运动诱导的鸢尾素已在多项研究中被证实可促进 BDNF、神经生长因子 (NGF) 和胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 等表达,进而发挥抗抑郁作用。BDNF 在神经元存活、分化、突触可塑性及神经发生中发挥关键作用,其表达下调与抑郁症病理进程密切相关^[66]。临床研究显示,抑郁患者血清鸢尾素与 BDNF 水平均显著降低,且二者均与抑郁严重程度呈负相关^[5, 67]。大鼠实验进一步表明,血清鸢尾素水平与海马 BDNF 水平呈正相关,且该相关性随运动强度变化,在最大有氧速度的 50% 时达到阈值^[32]。上述结果提示,循环鸢尾素可能透过血脑屏障进入中枢神经系统,调控 BDNF 表达。从机制上看,鸢尾素通过 α V β 5 整合素受体激活 MAPK/ERK 和 CREB 等信号通路,促进 BDNF 基因转录与翻译,增加脑内 BDNF 表达,从而恢复海马-前额叶神经营养微环境^[64]。动物实验显示,外源性鸢尾素可模拟运动诱导效应,上调海马及前额叶 BDNF 水平,并改善抑郁样行为^[68];而使用其拮抗剂则可阻断运动产生的抗抑郁效应及 BDNF 水平升高^[69]。此外,运动诱导的鸢尾素还可协同增强 IGF-1 和 NGF 表达,并通过抑制炎症因子释放,多途径改善神经功能、发挥抗抑郁作用^[60]。例如,通过整合素受体激活 IGF-1/IGF-1R

信号通路,进而激活细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2) 和磷脂酰肌醇-3 激酶 / 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (PI3K/mTORC2) 通路,促进神经细胞生长与代谢^[70]。综上,鸢尾素通过促进神经营养因子表达、抑制炎症反应等多通路协同作用,在介导运动改善抑郁症过程中发挥关键的神经保护作用。

3.3 增强神经可塑性

鸢尾素是促进海马神经发生的强效刺激因子。研究证实,为期 4 周的中等强度运动可显著改善小鼠抑郁样行为,并伴随海马体神经元增殖、分化与存活能力增强,以及 FNDC5/ 鸢尾素水平同步上升^[71]。该结果提示,运动诱导的鸢尾素可直接作用于海马,促进神经干细胞 / 前体细胞的增殖、分化与成熟,为情绪调节提供新的神经元基础。突触可塑性是大脑学习与记忆的关键基础,抑郁状态下常出现明显受损,表现为长时程增强 (LTP) 减弱、长时程抑制 (LTD) 增强^[72]。研究发现,鸢尾素可直接调节突触可塑性:敲低鸢尾素水平会损害小鼠 LTP,而提高脑内 FNDC5/ 鸢尾素表达则可增强运动诱导的突触可塑性与神经保护效应^[73]。此外,中枢给予鸢尾素能够上调海马及前额叶皮层神经可塑性相关基因表达,并缓解抑郁样行为^[74]。

鸢尾素增强神经可塑性的机制与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路激活密切相关。mTOR 作为调控蛋白质合成与细胞生长的核心信号枢纽,在特定脑区参与情绪调节,对突触形成、成熟及功能维持具有关键作用^[75]。研究显示,在前额叶皮层中,运动诱导的鸢尾素可通过激活 mTOR 通路,恢复突触蛋白合成与神经元可塑性,从而改善慢性应激诱导的神经结构萎缩^[76]。此外,BDNF 作为突触可塑性的重要调节因子,可能介导鸢尾素对突触蛋白合成、树突棘形成与成熟的促进作用,进而增强突触传递效率与 LTP,优化神经回路功能。有研究表明,8 周跑步训练可升高血清鸢尾素水平、提高海马 BDNF 表达及与细胞增殖相关的胸腺嘧啶核苷类似物 (BrdU) 阳性细胞数量,并缓解抑郁状态^[69],提示 FNDC5/ 鸢尾素-BDNF 轴在增强神经可塑性中发挥重要作用。

综上,鸢尾素通过促进神经元分化、成熟与细胞增殖,可能是运动改善神经可塑性并缓解抑郁的关键靶点。其可通过直接及间接途径促进神经可塑性恢复,进而发挥抗抑郁效应。

3.4 调节肠-脑轴

临床研究表明,抑郁症患者常伴有肠道菌群结构紊乱,主要表现为菌群多样性下降^[77],厚壁菌门相对减少、拟杆菌门相对增加,同时乳杆菌、双歧杆菌等有益菌丰度降低。这种菌群失调可通过破坏肠-脑轴进一步增加抑郁发生风险^[78]。肠-脑轴已成为抑郁症治疗的

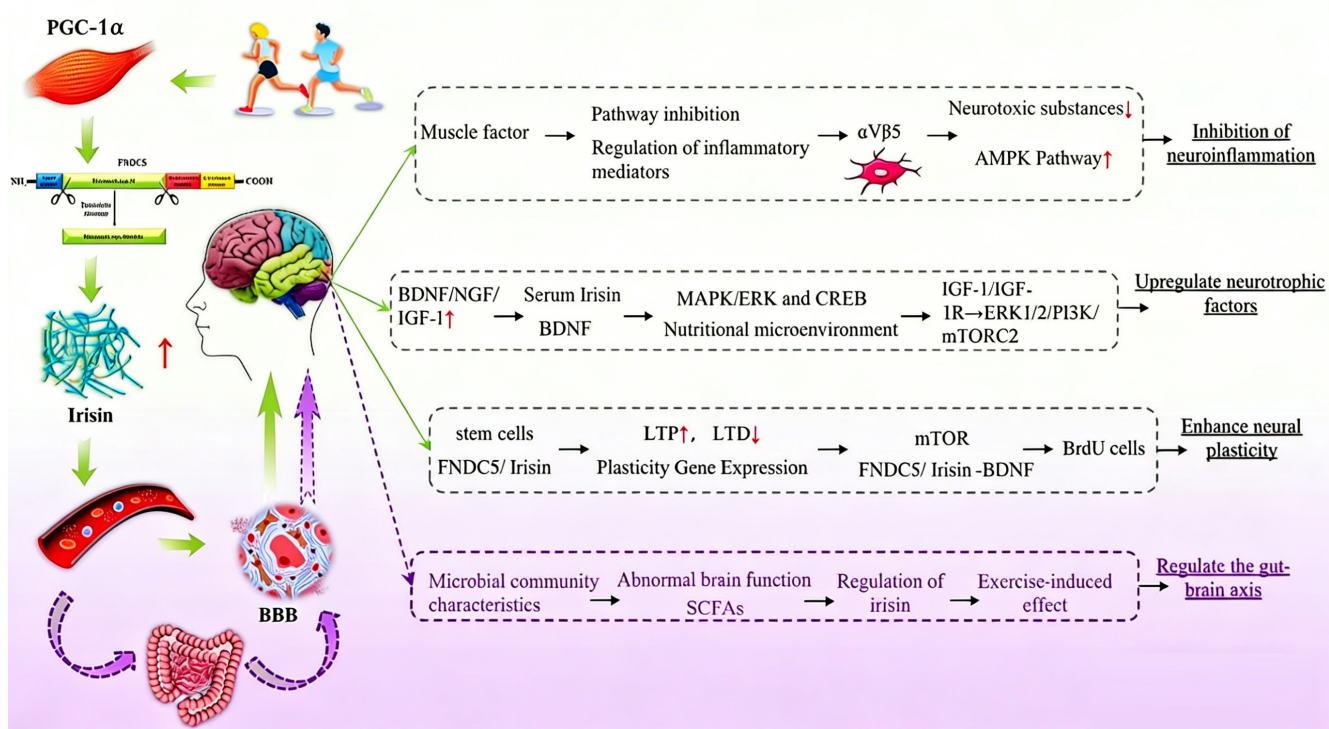
重要靶点, 其功能部分由微生物代谢产物 (如短链脂肪酸 SCFAs) 介导, 这类物质参与调节神经递质合成, 进而影响情绪状态与抑郁进程^[79]。在抑郁模型小鼠中可观察到肠黏膜屏障受损, 导致菌群代谢产物进入循环系统, 引发全身炎症及脑功能异常^[80]。鸢尾素作为运动诱导的肌因子, 能够改善肠道菌群组成, 并通过肠-脑轴信号通路减轻抑郁样行为。研究显示, 外源性补充鸢尾素可显著提高小鼠乳杆菌丰度, 纠正菌群失调, 修复肠屏障功能, 并降低促炎因子水平^[80]。相反, FNDC5/鸢尾素基因敲除小鼠则表现出类抑郁行为, 伴随乳杆菌与双歧杆菌丰度下降、肠道微生物多样性及丰富度降低, 以及相关代谢紊乱^[58]。上述结果提示, 鸢尾素可通过调节肠道菌群参与运动抗抑郁过程。

此外, 有氧运动诱导产生的鸢尾素能够优化菌群结构, 增加有益菌丰度、减少炎症相关菌群, 进而减轻炎

症反应, 并通过抑制 TLR4/MyD88 等信号通路改善肠-脑轴功能, 最终缓解抑郁症状^[81]。综上所述, 肠道菌群失调及其所致屏障功能障碍是抑郁症发生发展的重要病理基础, 而运动诱导鸢尾素对菌群-肠-脑轴的调控作用, 为抑郁症防治提供了新的研究方向 (图 1)。

4 小结

本文围绕运动疗法诱导鸢尾素在抑郁障碍干预中的作用展开综述。现有证据表明, 规律运动可激活骨骼肌 PGC-1 α /FNDC5 通路, 促进鸢尾素分泌; 其进入中枢后可上调 BDNF 水平, 改善神经可塑性, 进而缓解抑郁症状。临床与基础研究均显示, 有氧运动不仅能提升血清鸢尾素水平, 还可显著降低抑郁症状评分, 改善认知功能与生活质量, 为运动疗法提供了明确的生物学基础与实践价值。综上, 运动疗法通过鸢尾素介导的肌-脑



注: PGC-1 α =骨骼肌受体 γ 共激活因子1 α , FNDC5=Ⅲ型纤连蛋白结构域蛋白5, Irisin=鸢尾素, BBB=血脑屏障, Muscle factor=肌因子, Pathway inhibition=通路抑制, Regulation of inflammatory mediators=炎症递质的调节, Neurotoxic substances=神经毒性物质, AMPK pathway=腺苷酸活化蛋白激酶信号通路, Inhibition of neuroinflammation=抑制神经炎症, BDNF=脑源性神经营养因子, NGF=神经生长因子, IGF-1=胰岛素样生长因子1, Serum Irisin=血清鸢尾素, ERK=细胞外调节蛋白激酶, CREB=环磷酸腺苷效应元件结合蛋白, Nutritional microenvironment=神经营养微环境, mTORC2=哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2, Upregulate neurotrophic factors=上调神经营养因子, stem cells=干细胞, LTP=长时程增强, LTD=长时程抑制, Plasticity Gene Expression=神经可塑性相关基因表达, mTOR=哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, BrdU cells=溴脱氧尿苷细胞, Enhance neural plasticity=增强神经可塑性, Microbial community characteristics=微生物群落特征, Abnormal brain function=脑功能异常, Regulation of irisin=鸢尾素的调节, Exercise-induced effect=运动引起的有效性, Regulate the gut-brain axis=调节肠-脑轴。当运动激活 PGC-1 α 时, 会促使 FNDC5 合成, 成熟 FNDC5 经蛋白酶切割后, 释放出鸢尾素, 经血液运输后一方面直接穿过血脑屏障到达脑部发挥抗炎、上调神经营养因子和增强神经可塑性功能, 另一方面调节肠道菌群通过肠-脑轴发挥作用, 从而达到抗抑郁效果。FNDC5 的结构特征为 N 端信号序列 (蓝色)、纤维连接蛋白Ⅲ (绿色)、跨膜区 (红色)、C 端尾部的胞质区 (黄色); 宽线箭头表示, 鸢尾素产生运输途径; \uparrow 表示促进或诱导, \downarrow 表示降低或抑制。

图 1 运动调控鸢尾素改善抑郁症的潜在机制

Figure 1 Potential mechanisms of exercise-induced irisin in ameliorating depression

轴途径,为抑郁症防治提供了新的研究视角与应用空间。未来仍需开展更大样本、长期随访研究,进一步验证其作用机制,并推动其在临床与公共卫生领域的转化应用。

临床研究已证实,运动疗法作为药物治疗的辅助手段,可显著改善抑郁症状,并在认知、情绪及代谢方面产生额外获益^[82]。多项研究显示,运动联合舍曲林等抗抑郁药物的疗效优于单一药物治疗^[83-84]。本文梳理的机制研究表明,运动疗法的抗抑郁作用主要通过诱导鸢尾素介导的信号通路实现,而这些通路及部分抗抑郁药物的作用机制存在交叉^[85],提示二者在分子层面具有协同增效潜力。近期研究进一步发现,艾司氯胺酮的抗抑郁作用同样涉及激活 PGC-1 α /鸢尾素通路^[22],为运动通过调控鸢尾素辅助药物治疗的设想提供了直接依据。然而,目前尚缺乏以运动诱导鸢尾素为核心生物标志物、并与抗抑郁药联合应用的大样本临床试验。未来研究应设计相关临床试验,在评估联合疗法对抑郁症状、起效速度及复发风险影响的同时,明确鸢尾素在其中的介导作用,为制订辅助治疗策略提供坚实循证依据。

作者贡献:赵纯纯负责文章的构思与设计、资料检索与整理、论文初稿撰写;刘阳负责论文修订与校对;李致潇负责论文修订、资金支持,并对论文质量进行监督管理与质量把控。

本文无利益冲突。

赵纯纯  <https://orcid.org/0009-0006-2074-4367>

刘阳  <https://orcid.org/0009-0009-8073-8358>

李致潇  <https://orcid.org/0009-0001-1196-699X>

参考文献

- [1] Jo D, Song J. Irisin acts via the PGC-1 α and BDNF pathway to improve depression-like behavior[J]. Clin Nutr Res, 2021, 10(4): 292-302. DOI: 10.7762/cmr.2021.10.4.292.
- [2] Lima-Filho R, Fortuna J S, Cozachenko D, et al. Brain FNDC5/irisin expression in patients and mouse models of major depression[J]. eNeuro, 2023, 10(2): ENEURO.0256-ENEURO.0222.2023. DOI: 10.1523/ENEURO.0256-22.2023.
- [3] Paoletti I, Coccurello R. Irisin: a multifaceted hormone bridging exercise and disease pathophysiology[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(24): 13480. DOI: 10.3390/ijms252413480.
- [4] Han C Y, Zhou Z N, Zhao J X, et al. Association between circulating irisin level and depression: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Med, 2025, 57(1): 2521424. DOI: 10.1080/07853890.2025.2521424.
- [5] Gonçalves R A, Sudo F K, Lourenco M V, et al. Cerebrospinal fluid irisin and lipoxin A4 are reduced in elderly Brazilian individuals with depression: Insight into shared mechanisms between depression and dementia[J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(6): 2595-2604. DOI: 10.1002/alz.12893.
- [6] Li J M, Xie S S, Guo L, et al. Irisin: linking metabolism with heart failure[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(10): 6003-6014.
- [7] Rioux B, Paudel Y, Thomson A, et al. An examination of exercise intensity and its impact on the acute release of irisin across obesity status: a randomized controlled crossover trial[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2024, 49(12): 1712-1728. DOI: 10.1139/apnm-2024-0091.
- [8] Lai E, Unniappan S. Irisin in domestic animals[J]. Domest Anim Endocrinol, 2023, 83: 106787. DOI: 10.1016/j.domaniend.2023.106787.
- [9] de Sousa R A L. Exercise-produced irisin effects on brain-related pathological conditions[J]. Metab Brain Dis, 2024, 39(8): 1679-1687. DOI: 10.1007/s11011-024-01412-w.
- [10] Abbasian S, Ravasi A A, Haghighi A H, et al. Preconditioning intensive training ameliorates reduction of transcription biofactors of PGC1 α -pathway in paretic muscle due to cerebral ischemia[J]. Biotech Histochem, 2023, 98(1): 46-53. DOI: 10.1080/10520295.2022.2098535.
- [11] Ilcin S, Algüls O, Özcelik O. The outstanding beneficial roles of irisin disorders[J]. Endokrynol Pol, 2022, 73(1): 149-156. DOI: 10.5603/EP.a2021.0088.
- [12] Mohammed S N, Jasim M H, Mahmood S H, et al. The role of irisin in exercise-induced muscle and metabolic health: a narrative review[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2025, 398(9): 11463-11491. DOI: 10.1007/s00210-025-04083-1.
- [13] Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus[J]. J Pharmacopuncture, 2017, 20(4): 235-242. DOI: 10.3831/KPI.2017.20.029.
- [14] Zheng S, Chen N X, Kang X J, et al. Irisin alleviates FFA induced β -cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway[J]. Endocrine, 2022, 75(3): 740-751. DOI: 10.1007/s12020-021-02875-y.
- [15] Inyushkin A N, Poletaev V S, Inyushkina E M, et al. Irisin/BDNF signaling in the muscle-brain axis and circadian system: a review[J]. J Biomed Res, 2023, 38(1): 1-16. DOI: 10.7555/JBR.37.20230133.
- [16] 章森, 邹勇, 漆正堂, 等. 鸢尾素介导运动干预神经精神疾病的潜在机制[J]. 上海体育学院学报, 2023, 47(4): 39-50. DOI: 10.16099/j.sus.2021.08.31.0007.
- [17] Wang J X, Gao S X, Fu S, et al. Irisin reprograms microglia through activation of STAT6 and prevents cognitive dysfunction after surgery in mice[J]. Brain Behav Immun, 2025, 125: 68-91. DOI: 10.1016/j.bbi.2024.12.019.
- [18] Kim E, Kim H, Jedrychowski M P, et al. Irisin reduces amyloid- β by inducing the release of neprilysin from astrocytes following downregulation of ERK-STAT3 signaling[J]. Neuron, 2023, 111(22): 3619-3633.e8. DOI: 10.1016/j.neuron.2023.08.012.
- [19] Zhang Q X, Xiang S F, Chen X, et al. Irisin attenuates acute glaucoma-induced neuroinflammation by activating microglia-integrin α V β 5/AMPK and promoting autophagy[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 138: 112545. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112545.
- [20] Tu Y M, Liu J Z, Kong D Q, et al. Irisin drives macrophage anti-inflammatory differentiation via JAK2-STAT6-dependent activation of PPAR γ and Nrf2 signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 201:

- 98–110. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.03.014.
- [21] Wang Y, Tian M, Tan J Y, et al. Irisin ameliorates neuroinflammation and neuronal apoptosis through integrin α V β 5/AMPK signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 82. DOI: 10.1186/s12974-022-02438-6.
 - [22] Hu N, Chen X M, Chen C C, et al. Exploring the role of esketamine in alleviating depressive symptoms in mice via the PGC-1 α /irisin/ERK1/2 signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 16611. DOI: 10.1038/s41598-023-43684-9.
 - [23] Kazeminasab F, Sadeghi E, Afshari-Safavi A. Comparative impact of various exercises on circulating irisin in healthy subjects: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8235809. DOI: 10.1155/2022/8235809.
 - [24] Gao H Y, Zhao Y L, Zhao L L, et al. The role of oxidative stress in multiple exercise-regulated bone homeostasis[J]. *Aging Dis*, 2023, 14(5): 1555–1582. DOI: 10.14336/AD.2023.0223.
 - [25] Inoue K, Fujie S, Hasegawa N, et al. Aerobic exercise training-induced irisin secretion is associated with the reduction of arterial stiffness via nitric oxide production in adults with obesity[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, 45(7): 715–722. DOI: 10.1139/apnm-2019-0602.
 - [26] Thomson A, Paudel Y, Rioux B, et al. Type 2 diabetes duration and irisin response after an aerobic exercise intervention: results from the INTENSITY study[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2025, 50: 1–11. DOI: 10.1139/apnm-2024-0533.
 - [27] Archundia-Herrera C, Macias-Cervantes M, Ruiz-Muñoz B, et al. Muscle irisin response to aerobic vs HIIT in overweight female adolescents[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9: 101. DOI: 10.1186/s13098-017-0302-5.
 - [28] Cho C, Ji M, Cho E, et al. Chronic voluntary wheel running exercise ameliorates metabolic dysfunction via PGC-1 α expression independently of FNDC5/irisin pathway in high fat diet-induced obese mice[J]. *J Physiol Sci*, 2023, 73(1): 6. DOI: 10.1186/s12576-023-00864-6.
 - [29] Korkmaz A, Venojärvi M, Wasenius N, et al. Plasma irisin is increased following 12 weeks of Nordic walking and associates with glucose homeostasis in overweight/obese men with impaired glucose regulation[J]. *Eur J Sport Sci*, 2019, 19(2): 258–266. DOI: 10.1080/17461391.2018.1506504.
 - [30] Merawati D, Sugiharto, Susanto H, et al. Dynamic of irisin secretion change after moderate-intensity chronic physical exercise on obese female[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2023, 34(4): 539–547. DOI: 10.1515/jbep-2023-0041.
 - [31] Zhu W W, Sahar N E, Javaid H M A, et al. Exercise-induced irisin decreases inflammation and improves NAFLD by competitive binding with MD2[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3306. DOI: 10.3390/cells10123306.
 - [32] Leger C, Quiri é A, M é loux A, et al. Impact of exercise intensity on cerebral BDNF levels: role of FNDC5/irisin[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(2): 1213. DOI: 10.3390/ijms25021213.
 - [33] Zhao R Q, Tian X, Xu H C, et al. Aerobic exercise restores hippocampal neurogenesis and cognitive function by decreasing microglia inflammasome formation through irisin/NLRP3 pathway[J]. *Aging Cell*, 2025, 24(7): e70061. DOI: 10.1111/ace.70061.
 - [34] Noetel M, Sanders T, Gallardo-G ó mez D, et al. Effect of exercise for depression: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2024, 384: e075847. DOI: 10.1136/bmj-2023-075847.
 - [35] Li W C, Liu Y F, Deng J X, et al. Influence of aerobic exercise on depression in young people: a meta-analysis[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 571. DOI: 10.1186/s12888-024-06013-6.
 - [36] Bilek F, Cetisli-Korkmaz N, Ercan Z, et al. Aerobic exercise increases irisin serum levels and improves depression and fatigue in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a randomized controlled trial[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2022, 61: 103742. DOI: 10.1016/j.msard.2022.103742.
 - [37] Banyard H, Edward K L, Garvey L, et al. The effects of aerobic and resistance exercise on depression and anxiety: systematic review with meta-analysis[J]. *Int J Ment Health Nurs*, 2025, 34(3): e70054. DOI: 10.1111/inm.70054.
 - [38] Augustin N, Bendau A, Heuer S, et al. Resistance training in depression[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(45): 757–762. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0196.
 - [39] Zhao J X, Su Z J, Qu C Y, et al. Effects of 12 weeks resistance training on serum irisin in older male adults[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 171. DOI: 10.3389/fphys.2017.00171.
 - [40] 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]. *Front Physiol*, 2020, 11: 562895. DOI: 10.3389/fphys.2020.562895.
 - [41] Li H Z, Qin S G, Tang J, et al. Resistance exercise upregulates Irisin expression and suppresses myocardial fibrosis following myocardial infarction via activating AMPK-Sirt1 and inactivating TGF β 1-Smad2/3[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2024, 240(7): e14163. DOI: 10.1111/apha.14163.
 - [42] Newman J E, King I, Flemming N, et al. The acute response of irisin to resistance and endurance exercise at both lower and higher intensities in healthy older adults[J]. *Exp Gerontol*, 2025, 209: 112850. DOI: 10.1016/j.exger.2025.112850.
 - [43] Haghighi A H, Hajinia M, Askari R, et al. Effect of high-intensity interval training and high-intensity resistance training on irisin and fibroblast growth factor 21 in men with overweight and obesity[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2022, 100(9): 937–944. DOI: 10.1139/cjpp-2021-0712.
 - [44] Li F B, Lu P, Wu H T, et al. Effects of music, massage, exercise, or acupuncture in the treatment of depression among college students: a network meta-analysis[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 19: 1725–1739. DOI: 10.2147/NDT.S416643.
 - [45] Puoyan-Majd S, Parnow A, Rashno M, et al. Effects of pretreatment with coenzyme Q10 (CoQ10) and high-intensity interval training (HIIT) on FNDC5, irisin, and BDNF levels, and amyloid- β (a β) plaque formation in the hippocampus of a β -induced Alzheimer's disease rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(2): e70221. DOI: 10.1111/ens.70221.
 - [46] He Z H, Tian Y, Valenzuela P L, et al. Myokine response to high-

intensity interval vs. resistance exercise: an individual approach[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1735. DOI: 10.3389/fphys.2018.01735.

- [47] Murawska-Ciałowicz E, Wolanski P, Zuwała-Jagiello J, et al. Effect of HIIT with tabata protocol on serum irisin, physical performance, and body composition in men[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(10): 3589. DOI: 10.3390/ijerph17103589.
- [48] Kartinah N T, Sianipar I R, Nafi'ah, et al. The effects of exercise regimens on irisin levels in obese rats model: comparing high-intensity intermittent with continuous moderate-intensity training[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4708287. DOI: 10.1155/2018/4708287.
- [49] Kar F, Kavlak Y, Yıldız S, et al. Eight-week exercise program improved the quality of life of Alzheimer's patients through functional, cognitive, and biochemical parameters[J]. *Ir J Med Sci*, 2023, 192(2): 655–663. DOI: 10.1007/s11845-022-03029-3.
- [50] Brinkmann C, Weh-Gray O, Bloch W, et al. Effects of a combined endurance/strength training program on circulating irisin levels in overweight/obese men and women with type 2 diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2022, 130(1): 37–42. DOI: 10.1055/a-1284-5428.
- [51] Gurd B J, Menezes E S, Arhen B B, et al. Impacts of altered exercise volume, intensity, and duration on the activation of AMPK and CaMKII and increases in PGC-1 α mRNA[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2023, 143: 17–27. DOI: 10.1016/j.semedb.2022.05.016.
- [52] Moldovan M, Muntean M, Schauer S A, et al. Oxidative stress and ultrastructural analysis in heart, aorta, skeletal muscle and lung of rats treated with N-acetylcysteine or rutin after sprint running[J]. *J Funct Morphol Kinesiol*, 2025, 10(2): 206. DOI: 10.3390/jfmk10020206.
- [53] Parsanathan R, Jain S K. Hydrogen sulfide regulates irisin and glucose metabolism in myotubes and muscle of HFD-fed diabetic mice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(7): 1369. DOI: 10.3390/antiox11071369.
- [54] 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]. *Eur J Sport Sci*, 2018, 18(9): 1226–1233. DOI: 10.1080/17461391.2018.1478452.
- [55] Cai L J, Liu Y, Tang S, et al. Irisin inhibits dopaminergic neuron lactate metabolism and repairs mitochondrial function to alleviate Parkinson's disease by activating SIRT1 signaling pathway[J]. *Commun Biol*, 2025, 8(1): 1516. DOI: 10.1038/s42003-025-08850-x.
- [56] Kim E, Tanzi R E, Choi S H. Therapeutic potential of exercise-hormone irisin in Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(6): 1555–1564. DOI: 10.4103/nrr.nrr-d-24-00098.
- [57] Sadier N S, El Hajjar F, Al Sabouri A A K, et al. Irisin: an unveiled bridge between physical exercise and a healthy brain[J]. *Life Sci*, 2024, 339: 122393. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122393.
- [58] Liu X, Hu Q X, Xu T H, et al. Fndc5/irisin deficiency leads to dysbiosis of gut microbiota contributing to the depressive-like behaviors in mice[J]. *Brain Res*, 2023, 1819: 148537. DOI: 10.1016/j.brainres.2023.148537.
- [59] Trettel C D S, Pelozin B R A, Barros M P, et al. Irisin: an anti-inflammatory exerkin in aging and redox-mediated comorbidities[J].

Front Endocrinol, 2023, 14: 1106529. DOI: 10.3389/fendo.2023.1106529.

- [60] Alizadeh Pahlavani H. Possible role of exercise therapy on depression: Effector neurotransmitters as key players[J]. *Behav Brain Res*, 2024, 459: 114791. DOI: 10.1016/j.bbr.2023.114791.
- [61] Jiang X, Yan Q Z, Lao W D, et al. Irisin attenuates ethanol-induced behavioral deficits in mice through activation of Nrf2 and inhibition of NF- κ B pathways[J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(5): 1643–1656. DOI: 10.1007/s11011-023-01202-w.
- [62] Choi J W, Jo S W, Kim D E, et al. Aerobic exercise attenuates LPS-induced cognitive dysfunction by reducing oxidative stress, glial activation, and neuroinflammation[J]. *Redox Biol*, 2024, 71: 103101. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103101.
- [63] Sandoval E Y H, Gómez Z J D. Irisin and neuroinflammation: challenges and opportunities[J]. *Exp Mol Pathol*, 2024, 140: 104941. DOI: 10.1016/j.yexmp.2024.104941.
- [64] Pignataro P, Dicarlo M, Zerlotin R, et al. Antidepressant effect of intermittent long-term systemic administration of irisin in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7596. DOI: 10.3390/ijms23147596.
- [65] Xie X P, Zhang Y L, He J P. Effects of irisin on ovariectomy-induced depression, anxiety, and bodyweight growth in female mice[J]. *Peptides*, 2025, 184: 171349. DOI: 10.1016/j.peptides.2025.171349.
- [66] Villamil-Parra W, Moscoso-Loaiza L. Effects of physical exercise on Irisin and BDNF concentrations, and their relationship with cardiometabolic and mental health of individuals with Metabolic Syndrome: a Systematic Review[J]. *Exp Gerontol*, 2024, 198: 112640. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112640.
- [67] Cicek M A, Tuygar Okutucu F, Ozturk N. Irisin, adropin, and preptin as biomarkers of energy dysregulation in depressive disorder[J]. *Curr Med Res Opin*, 2023, 39(9): 1263–1270. DOI: 10.1080/03007995.2023.2247317.
- [68] Dicarlo M, Pignataro P, Zerlotin R, et al. Short-term irisin treatment enhanced neurotrophin expression differently in the hippocampus and the prefrontal cortex of young mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9111. DOI: 10.3390/ijms24119111.
- [69] Park J, Kim J, Mikami T. Exercise hormone irisin prevents physical inactivity-induced cognitive decline in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2022, 433: 114008. DOI: 10.1016/j.bbr.2022.114008.
- [70] Deng W J, Xu M Y, Dong R, et al. Irisin promotes tilapia muscle cell growth and amino acid uptake via IGF-1 signaling[J]. *J Endocrinol*, 2024, 262(3): e240122. DOI: 10.1530/JOE-24-0122.
- [71] 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]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(3): 355–370. DOI: 10.1007/s00702-020-02143-9.
- [72] Heinze A, Rust M B. Loss of the actin regulator cyclase-associated protein 1 (CAP1) modestly affects dendritic spine remodeling during synaptic plasticity[J]. *Eur J Cell Biol*, 2023, 102(4): 151357. DOI: 10.1016/j.ejcb.2023.151357.
- [73] 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]. *Nat Med*, 2019, 25(1): 165–175. DOI: 10.1038/s41591-018-0275-4.

- [74] 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]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 84(Pt A): 294–303. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.03.004.
- [75] Garro-Martínez E, Fullana M N, Florensa-Zanuy E, et al. mTOR knockdown in the infralimbic cortex evokes a depressive-like state in mouse[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8671. DOI: 10.3390/ijms22168671.
- [76] Luo Y F, Ye X X, Fang Y Z, et al. mTORC1 signaling pathway mediates chronic stress-induced synapse loss in the hippocampus[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 801234. DOI: 10.3389/fphar.2021.801234.
- [77] Hernández-Cacho A, García-Gavilán J F, Atzeni A, et al. Multi-omics approach identifies gut microbiota variations associated with depression[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2025, 11(1): 68. DOI: 10.1038/s41522-025-00707-9.
- [78] Chang L J, Wei Y, Hashimoto K. Brain-gut-microbiota axis in depression: a historical overview and future directions[J]. *Brain Res Bull*, 2022, 182: 44–56. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2022.02.004.
- [79] Xie T Q, Fan X X, Pang H H, et al. Association between gut microbiota and its functional metabolites with prenatal depression in women[J]. *Neurobiol Stress*, 2024, 28: 100592. DOI: 10.1016/j.ynstr.2023.100592.
- [80] Wang Y R, Deng H M, Zhang Z H, et al. Irisin mitigates osteoporotic-associated bone loss and gut dysbiosis in ovariectomized mice by modulating microbiota, metabolites, and intestinal barrier integrity[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2025, 26(1): 374. DOI: 10.1186/s12891-025-08622-y.
- [81] Zhang H, Liang J L, Huang J L, et al. Exerkine irisin mitigates cognitive impairment by suppressing gut-brain axis-mediated inflammation[J]. *J Adv Res*, 2025, 75: 843–862. DOI: 10.1016/j.jare.2024.10.031.
- [82] Imboden C, Gerber M, Beck J, et al. Aerobic exercise or stretching as add-on to inpatient treatment of depression: Similar antidepressant effects on depressive symptoms and larger effects on working memory for aerobic exercise alone[J]. *J Affect Disord*, 2020, 276: 866–876. DOI: 10.1016/j.jad.2020.07.052.
- [83] Lee J, Gierc M, Vila-Rodríguez F, et al. Efficacy of exercise combined with standard treatment for depression compared to standard treatment alone: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Affect Disord*, 2021, 295: 1494–1511. DOI: 10.1016/j.jad.2021.09.043.
- [84] Neviani F, Belvederi Murri M, Mussi C, et al. Physical exercise for late life depression: effects on cognition and disability[J]. *Int Psychogeriatr*, 2017, 29(7): 1105–1112. DOI: 10.1017/S1041610217000576.
- [85] Carboni E, Carta A R. BDNF alterations in brain areas and the neurocircuitry involved in the antidepressant effects of ketamine in animal models, suggest the existence of a primary circuit of depression[J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(5): 144. DOI: 10.31083/j.jin2105144.

(收稿日期: 2026-01-09; 修回日期: 2026-03-27)

(本文编辑: 王凤微)