

DOI: 10.13376/j.cblls/2022069

文章编号: 1004-0374(2022)05-0599-09

## 运动通过调节肠道菌群-肠-脑轴免疫途径 改善阿尔茨海默症炎症病理的研究进展

王璟<sup>1,2</sup>, 夏杰<sup>1,2</sup>, 赵娜<sup>1,2</sup>, 高丽<sup>3</sup>, 徐波<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; 3 山东体育学院, 济南 250102)

**摘要:** 阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种慢性、快速进展的神经退行性疾病。目前, 其发病机制尚不明确, 主要存在  $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) 级联假说和神经炎症假说等诸多学说, 说明 AD 是多病因、多通路共同作用下诱导的系统性疾病。近年来, 人们发现肠道菌群作为与人长期进化的共生体, 在机体炎症, 甚至 A $\beta$  的产生等众多方面, 对 AD 都有着至关重要的促进作用。因此, 调节肠道菌群结构成为改善 AD 病理的一种新方案。近期研究发现, 运动在具有抗炎功效的同时可以调节肠道菌群结构, 提示运动可能通过改变机体肠道菌群及其代谢产物来调节肠-脑轴的免疫途径, 影响宿主 AD 炎症病理的发生和进展。该文旨在详细阐述肠道菌群通过肠-脑轴免疫途径参与 AD 炎症反应以及运动通过调节肠道菌群及其代谢产物从而改善 AD 炎症反应的研究进展, 为运动预防、缓解 AD 提供新的思路和理论依据。

**关键词:** 阿尔茨海默症; 肠道菌群-肠-脑轴; A $\beta$ ; 炎症反应; 运动

**中图分类号:** Q939; R749.16 **文献标志码:** A

## Exercise intervention improves inflammation of Alzheimer's disease by modulating immune pathway of microbiota-gut-brain axis

WANG Jing<sup>1,2</sup>, XIA Jie<sup>1,2</sup>, ZHAO Na<sup>1,2</sup>, GAO Li<sup>3</sup>, XU Bo<sup>1,2\*</sup>

(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; 3 Shandong Sport University, Jinan 250102, China)

**Abstract:** Alzheimer's disease (AD) is a chronic, rapidly progressive neurodegenerative disease without clear pathogenesis. To date, AD is regarded as a disease induced by multiple factors, such as A $\beta$  cascade, neuroinflammation, and so on. In recent years, with the growing evidence, gut microbiota (GM) have been shown to impact diverse physiological process of AD by immune pathway of microbiota-gut-brain axis, ranging from inflammation to even the production of A $\beta$ . Therefore, gut microbiota may provide a novel therapeutic solution for AD. Physical exercise is not only a potent intervention for inflammation, but also a regulator for GM structure to impact AD in host via changing metabolites. The present review aims to emphasize the mechanisms among AD, GM and physical exercise in order to provide new ideas to prevent and cure AD.

**Key words:** Alzheimer's disease; gut microbiota-gut-brain axis; A $\beta$ ; inflammation; physical exercise

收稿日期: 2021-11-17; 修回日期: 2022-02-15

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金(40500-20103-222139); 国家自然科学基金项目(31571225)

\*通信作者: E-mail: bxu@tyxx.ecnu.edu.cn

越来越多的基础和临床研究表明, 脑部炎症是阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 关键的病理生理机制, 而外周的慢性炎症是 AD 脑部病理发生和进展的重要诱因<sup>[1]</sup>。因此, AD 也被认为是一种系统性疾病<sup>[2-3]</sup>。

人类与肠道菌群协同进化, 机体发展和优化了监视和调控肠道生态系统的复杂免疫机制, 两者之间的相互作用 (亦称为“串话”, Crosstalk) 在健康和各类疾病中尤为重要<sup>[4]</sup>。肠道菌群-肠-脑轴是中枢神经系统与肠道菌群间 Crosstalk 的双向调节轴, 外周自主神经/内分泌/免疫之间相互构成的网络系统是其重要的连接方式<sup>[5]</sup>。经过长期的共同进化, 肠道菌群-肠-脑轴形式的 Crosstalk 在中枢/外周免疫与神经调节方面对 AD 病理的发生和进展扮演着重要角色<sup>[6]</sup>。运动作为预防和缓解 AD 进展的非药物治疗方式, 不仅可以调节肠道菌群, 还能作用于肠-脑轴中的神经-免疫途径, 抑制肠道菌群诱发的脑内/外周炎症反应等 AD 病理过程, 多途径改善 AD 的发生和进展。本文基于肠道菌群-肠-脑轴 Crosstalk, 以免疫途径为重点详细阐述了运动多靶点改善肠道菌群诱导的 AD 炎症病理的分子机制, 为预防和改善 AD 提供新的视角。

## 1 肠道菌群-肠-脑轴与AD炎症病理

### 1.1 肠道菌群诱导脑部 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid- $\beta$ , A $\beta$ )产生和积聚

AD 与肠道菌群结构相关。肠道菌群易受饮食模式、地理背景以及种属等众多因素影响, 因此不同实验中肠道菌群的结构往往不同甚至大相径庭。然而, 在各个分类学等级中, 无论是 AD 患者相较于健康人群, 还是 AD 模型鼠相较于野生型鼠, 部分肠道菌群在不同实验中均发生了相同的改变。在 AD 小鼠中, 肠道菌群多样性降低, 拟杆菌门 (Bacteroidetes) 和软壁菌门 (Tenericutes) 相对丰度升高, 而别样棒菌属 (*Allobaculum*) 相对丰度降低<sup>[7-8]</sup>。对 AD 患者肠道菌群的系统分析和元分析发现, AD 患者肠道菌群  $\alpha$  多样性显著降低。与健康人群相比, AD 患者中变形菌门 (Proteobacteria)、双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 和考拉杆菌属 (*Phascolarctobacterium*) 丰度较高, 厚壁菌门 (Firmicutes)、梭菌科 (Clostridiaceae)、毛螺菌科 (Lachnospiraceae) 以及理研菌科 (Rikenellaceae) 丰度较低。其中, 变形菌门是革兰氏阴性菌的主要成员, 具有促炎效应; 厚壁菌门、梭菌科、毛螺菌科则与抑炎效应和神经

保护相关, 被认为是有益菌群。令人意外的是, AD 患者肠道中作为益生菌的双歧杆菌属的丰度同样升高, 这可能与肠道微生态重塑过程中的自我预防机制有关。此外, 另枝菌属 (*Alistipes*) 与拟杆菌属 (*Bacteroides*) 的丰度表现出区域差异。另枝菌属丰度在美国 AD 患者中增加而在中国患者中降低, 拟杆菌属则只在美国患者中升高。当以临床病程发展的不同阶段作为调节因素分析时, 发现由轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 到重度 AD, 变形菌门和考拉杆菌属的丰度随着病程的发展表现出较大的正相关效应量, 同时梭菌科丰度则随病情的加剧而逐渐降低<sup>[9]</sup>。在进一步的动物实验中, 相较于常规饲养的 APP/PS1 小鼠, 无菌 APP/PS1 小鼠脑部 AD 病理较轻。更为深入的研究发现, 与定植常规饲养的野生型小鼠肠道菌群相比, 无菌的 APP/PS1 小鼠在定植常规饲养的 APP/PS1 小鼠肠道菌群后 A $\beta$  病理加重<sup>[8]</sup>, 提示与野生型相比, AD 小鼠肠道菌群具有特异性。

神经细胞外 A $\beta$  沉积形成的老年斑和产生的神经毒性效应目前被认为是 AD 发病的主要机制之一。肠道菌群可以影响 A $\beta$  的积聚和老年斑的生成。一方面, 存在于菌群生物膜发挥生理功能的菌源性淀粉样蛋白是人体内淀粉样蛋白的重要来源<sup>[10]</sup>。菌源性淀粉样蛋白可被先天免疫系统识别为病原相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP) 启动免疫系统, 从而诱导机体对脑内源性神经淀粉样蛋白的免疫反应<sup>[11]</sup>。产生菌源性淀粉样蛋白 Curli 的大肠埃希菌 (*Escherichia coli*) 可增加动物体内淀粉样蛋白的沉积, 加剧小胶质细胞和星形胶质细胞的增生, 促进 Toll 样受体 2 (Toll-like receptors 2, TLR2)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的表达<sup>[12-13]</sup>。Curli 原纤维还可加速小鼠血清淀粉样蛋白 A 的淀粉样变性, 提示 Curli 可作为体内 A $\beta$  纤维形成的模板<sup>[13]</sup>。此外, 腹腔注射 A $\beta$  提取物可通过神经元间的扩散、血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的直接渗透以及星形胶质细胞、小胶质细胞和外周免疫细胞等细胞的传递导致大脑中的淀粉样蛋白沉积<sup>[14]</sup>, 提示肠道菌群可以通过菌源性淀粉样蛋白影响脑部 A $\beta$  的累积和聚集<sup>[15]</sup>。迷走神经被认为是肠道菌群与大脑双向沟通的最重要的神经通路。先前研究表明, 只有在迷走神经完好时益生菌才能发挥抗焦虑功效<sup>[16]</sup>。Sun 等<sup>[17]</sup>发现, 经肠道注射的 A $\beta$  可通过迷走神经到达并沉积在脑部, 导致小鼠脑部 AD 病

理的发生和学习记忆能力的下降, 其机制可能与 A $\beta$  的朊病毒特性有关, 进一步为以肠道菌群为来源的外源性淀粉样蛋白通过肠-脑轴交叉成核 (Cross-seeding) 诱导/加剧脑部 A $\beta$  产生和积聚提供了实证和理论支持。

另一方面, 与 A $\beta$  病理一样, 神经系统的炎症反应也是 AD 的核心病理。随着对 A $\beta$  认知的不断加深, A $\beta$  具有免疫功能的观点已逐渐步入人们的视野。A $\beta$  的编码序列作为 4 亿年前出现的保守序列, 存在于 2/3 的脊椎动物中。因此, A $\beta$  更像是判断 AD 的金标准而非根本病因。体外和在体实验均发现, A $\beta$  可以像抗菌肽一样快速杀灭包括大肠埃希菌、鼠伤寒沙门氏杆菌 (*Salmonella typhimurium*) 在内的多种病原体。有趣的是, 促炎性钙卫蛋白 (calprotectin, 如 S100A9) 不仅具有淀粉样蛋白属性, 还可与 A $\beta$  相互作用促进 A $\beta$  斑块的生成, 这种有趣的相似性也侧面提示 A $\beta$  可能具有抗菌肽属性。此外, 当被病毒感染后, 大脑中的抗病毒蛋白干扰素诱导的跨膜蛋白 3 (interferon-induced transmembrane protein 3, IFITM3) 被激活并与  $\gamma$  分泌酶结合, 促进 A $\beta$  产生。因此, 从免疫角度来说, A $\beta$  更像保护大脑免受感染的免疫蛋白而非具有神经毒性的代谢废物, 有效清除 A $\beta$  的能力受损是 AD 发生和恶化的原因<sup>[18-19]</sup>。同时, 在衰老和 AD 发生时, 不仅 BBB 通透性增加, 其伴随的肠道菌群紊乱还诱导肠道屏障损伤造成肠漏, 病原体发生易位, 由肠道外溢至外周循环, 进而通过 BBB 进入脑部诱发神经炎症反应, 促进 A $\beta$  产生和累积<sup>[20-21]</sup>。因此, 肠道菌群可能通过 A $\beta$  自身固有的抗菌肽属性诱导脑部 A $\beta$  产生和积聚。然而, 由于目前相关研究较少, 尚缺乏强有力的实验证据支持, 仍需更多、更深入的研究加以验证。

综上所述, 改善 AD 肠道菌群紊乱和降低菌源性淀粉样蛋白含量可能是改善 AD 的潜在有效途径。

## 1.2 肠道菌群调节肠道屏障影响AD的A $\beta$ 累积

脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 作为革兰氏阴性菌细胞壁的组成部分, 可作为 AD 的诱导因素并应用于动物 AD 模型的建立。体外研究结果证实, LPS 可促进淀粉样纤维的形成<sup>[10]</sup>。将 LPS 注射到小鼠第四脑室中, 可以复制多种 AD 炎症和病理特征<sup>[22]</sup>。此外, 小鼠腹腔注射 LPS 可导致海马区域 A $\beta$  的累积, 并造成认知缺陷<sup>[10]</sup>。AD 患者死后脑组织的病理研究亦表明, LPS 和大肠埃希菌碎片与老年斑存在共定位<sup>[23]</sup>, 提示 LPS 和革兰氏阴性菌

的相关分子与 AD 脑部病理密切相关。肠道作为人体中菌群种类最为丰富、分布最为密集的器官, 肠腔内产生的大量 LPS 之所以对健康人群影响较小, 得益于由黏液层、肠上皮和固有层所构成的完整肠道屏障。肠道屏障在保护身体免受肠道内病原微生物感染、防止有害颗粒和化学物质进入血液循环以及保护宿主健康等方面发挥着重要作用<sup>[24]</sup>。肠道屏障细胞间的紧密连接出现问题会导致肠道通透性增加, 引起肠道屏障功能障碍, 造成肠漏。肠漏不仅会导致肠道菌群的易位和有害代谢产物的渗出, 还会导致多形核白细胞从体循环向肠黏膜迁移, 诱发炎症反应。中性粒细胞 60% 的胞质蛋白为钙卫蛋白, 具有与 A $\beta$  相互作用促进 A $\beta$  积聚和堆叠的氨基酸序列, 可诱导 A $\beta$  形成寡聚体和纤维<sup>[25]</sup>。相关研究认为, 肠道中的钙卫蛋白可以进入循环系统进而促进脑部炎症反应; 同时, 73% 的 AD 患者粪便中钙卫蛋白升高<sup>[26]</sup>。通过核磁共振和分子嵌合技术发现, 在 AD 患者大脑和脑脊液中, 钙卫蛋白水平显著升高并促进了淀粉样蛋白间的聚合以及淀粉样蛋白和 A $\beta$  的聚合<sup>[19]</sup>。肠漏导致的 LPS 等肠道菌群相关分子的肠道外溢及其诱导的钙卫蛋白过表达是肠-脑轴 Cross-seeding 作用促进 AD 脑中 A $\beta$  产生的重要诱导因素。

肠道菌群对肠道屏障稳态的调节至关重要<sup>[27]</sup>。根据菌群在人类生产和生活活动中的作用, 肠道菌群可大致分为三类: 定植性的益生菌和条件致病菌, 以及过路性的致病菌。经过数百万年的共同进化, 与宿主形成稳定互惠共生关系的优势菌群作为共生菌群主要由益生菌和条件致病菌组成。宿主为共生菌的生存提供生态位和营养; 共生菌群则为宿主提供碳水化合物的消化和发酵以及维生素的生产, 促进肠道相关淋巴组织 (gut-associated lymphoid tissues, GALTs) 的发育以及肠道特异性免疫反应的极化和病原体的定植等。然而, 当肠道微生态稳态紊乱, 宿主与共生菌群之间稳定的互惠关系被破坏时, 条件致病菌会变得具有侵入性<sup>[28-29]</sup>; 多为过路菌的致病菌大量定植、增殖, 相对丰度升高, 继而损伤肠道屏障, 如脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 的外毒素可通过裂解细胞黏附分子——上皮细胞钙黏蛋白, 从而破坏紧密连接<sup>[30-31]</sup>。其他致病菌, 如大肠埃希菌、沙门氏菌属 (*Salmonella*)、志贺氏菌属 (*Shigella*)、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 和弧菌属 (*Vibrio*) 均对紧密连接的维持具有消极影响<sup>[32]</sup>。相较于致病菌, 益生菌如植物乳杆菌 (*Lactobacillus*

*plantarum*)、阿克曼菌 (*Akkermansia muciniphila*)、大肠埃希菌 (*E. coli*) Nissle 和婴儿双歧杆菌 (*Bifidobacterium infantis*) 可增加紧密连接蛋白的表达, 增强肠道屏障, 缓解肠道炎症<sup>[33-34]</sup>。因此, 为了维持肠道稳态, 肠道免疫系统必须在对共生菌的耐受性和对致病菌的免疫力之间保持微妙的平衡。肠道菌群紊乱则会加剧微生物-肠道的免疫应答, 诱发肠道免疫系统激活产生炎症反应。虽然炎症反应导致的细胞因子水平升高和 T 细胞活化增加是对病原体产生适当免疫反应的必要条件, 但长期的炎症反应会逐渐损伤组织, 破坏肠道屏障。因此, 维持完整的肠道屏障和低水平的通透性是避免肠道菌群紊乱通过肠-脑轴诱发或加重 A $\beta$  病理的前提。

### 1.3 肠道菌群-外周免疫-神经途径诱导AD脑部炎症反应

免疫系统在 AD 发病过程中起着至关重要的作用, 脑内炎症反应被认为是 AD 发病机制的中心事件。同时, 外周慢性炎症反应和免疫调节功能受损先于认知功能下降数十年, 表明免疫失调可能是 AD 进展的早期标志<sup>[35]</sup>。因此, 伴随年龄增长而出现和发展的外周低级别慢性炎症反应也被认为是 AD 的主要诱因<sup>[36]</sup>。

一方面, 免疫系统和神经系统紧密相连, 直接相互作用。小胶质细胞作为大脑免疫的关键细胞, 其过度激活导致的脑部炎症反应是 AD 病理中重要的生物事件。相较于正常小鼠, 无菌小鼠脑部小胶质细胞的发育出现异常<sup>[37]</sup>, 因此肠道菌群在脑部炎症反应的发生中具有重要地位, 其机制之一可能为肠道菌群通过激活外周免疫系统调节脑部免疫系统。研究表明, 在果蝇中, 循环免疫细胞会向远端的器官传递肠道异常信号, 诱导先天免疫反应并向大脑募集外周免疫细胞, 加重 TNF-JNK 介导的神经退行性病变, 促进 AD 发展, 而外周免疫细胞的遗传缺失则可减轻神经炎症反应和神经退行性病变; 其机制可能是肠道感染可增加外周免疫细胞的运动能力, 使之更容易被氧化应激状态升高的大脑所吸引<sup>[38]</sup>。因此, 致病菌未必直接通过 BBB 进入脑部诱发炎症反应, 也可通过引发外周炎症反应, 以“接力”的方式对大脑产生影响, 诱导并促进 AD 发展<sup>[39]</sup>。低水平的全身炎症反应还可能通过对血管系统的不利刺激导致 BBB 通透性增加, 促进脑部的炎症刺激<sup>[40]</sup>。另一方面, 肠道菌群可直接或间接调节免疫系统。例如, 肠道菌群及其代谢产物直接或通过上皮细胞的干预影响树突状细胞和巨噬

细胞, 并可以通过肠道菌群驱动的表现遗传机制来进行调控。同样, 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 也可以由肠道菌群代谢产物诱导产生。肠道菌群还可诱导 B 细胞成熟, 并改变其免疫球蛋白亚型<sup>[41]</sup>。因此, 肠道菌群紊乱会诱导机体免疫异常, 引发外周炎症反应, 进而诱发或加剧脑部的炎症环境。

## 2 运动调节肠道菌群改善AD的研究进展

### 2.1 运动改善肠道菌群诱导的脑部A $\beta$ 产生和积聚

研究证实, 中等强度的长期跑台训练在大脑 A $\beta$  的生成、清除方面均有显著功效<sup>[42]</sup>。同时, 该效益也伴随着肠道菌群的重塑。研究表明, 4 周的中等强度跑台运动显著改善了脑室注射 A $\beta$ 40 诱导的 AD 小鼠厚壁菌门丰度的减少和拟杆菌门丰度的增加, 降低了拟杆菌门/厚壁菌门的比例<sup>[43]</sup>。16 周的自主跑轮运动则可显著降低 APP/PS1 小鼠变形菌门、软壁菌门、拟杆菌属和粪杆菌属 (*Faecalibacterium*) 丰度, 提高别样棒菌属丰度<sup>[7]</sup>。同时, Abraham 等<sup>[44]</sup>发现, 高强度间歇运动较益生菌饲喂更好地提高了 APP/PS1 小鼠肠道内真杆菌属 (*Eubacterium*)、罗氏菌属 (*Roseburia*) 和梭菌属 (*Clostridium*) 的相对丰度。*Butyrivibrio proteoclasticus*、*Marvinbryantia formatexigens* 和 *Roseburia* spp. 等丁酸盐生产菌群显著增加, 损伤肠道黏膜健康的脆弱拟杆菌相对丰度得到抑制。与之相应地, 相较于安静组 AD 小鼠, 运动组 AD 小鼠海马内 A $\beta$  含量和老年斑数量减少且与约氏乳杆菌 (*Lactobacillus johnsonii*) 高度相关; 学习和记忆的能力也得到明显改善, 并与多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*) 高度相关。此外, 益生菌饲喂的运动 AD 小鼠具有更好的行为学效益, 提示运动可以通过调节肠道菌群改善 AD 脑部 A $\beta$  水平以及学习和记忆能力。此外, 12 周中等强度的跑台运动在提高 AD 小鼠脑部 A $\beta$  向外周转运能力的同时, 还提高了肝脏 LRP-1 蛋白的表达<sup>[45]</sup>。该研究为相关假设提供了可能性: 即运动可能通过减少外周菌源性淀粉样蛋白, 从而改善其通过 Cross-seeding 诱导的脑部 A $\beta$  的产生和累积。

因此, 无论是中等强度运动还是高强度间歇运动, 均可能通过重塑肠道菌群结构、减少外周菌源性淀粉样蛋白水平来改善脑部 A $\beta$  的积聚。然而, 由于相关研究较少, AD 脑部 A $\beta$ 、肠道菌群和运动之间复杂的相互关系需要大量实验进一步探究和验证。

## 2.2 运动调节肠道菌群介导的AD肠道屏障损伤

参加科学合理的体育活动被认为可以预防肠道炎症性疾病且通常不会引起胃肠道的紊乱<sup>[46-47]</sup>。研究表明, 自主运动对实验性结肠炎的改善有益。自主跑轮运动可以减弱远端结肠炎症基因的表达, 显著降低小鼠结肠炎 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、低氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 alpha, Hif1 $\alpha$ ) 及其他促炎细胞因子水平, 降低腹泻发生率, 并抑制大肠埃希菌的继发感染, 对实验性结肠炎具有保护作用<sup>[48-50]</sup>。30 min/d 的游泳通过提高组织中  $\alpha/\beta$  防御素、RegIII $\beta/\gamma$  等基因的表达和抗菌肽的产生增强肠道抗菌能力, 减轻小鼠慢性应激性肠道屏障功能障碍<sup>[51]</sup>。同时, 4 周中等强度跑台运动还可提高肠道紧密连接蛋白表达水平, 改善肠道屏障损伤, 降低血清 LPS 含量<sup>[52]</sup>。此外, 即使是单次或短期的急性运动也会促进肠道淋巴细胞中抗炎因子 IL-6 和 IL-10 的表达, 刺激肠 L 细胞和胰岛  $\alpha$  细胞分泌 GLP-1, 抵抗炎症反应<sup>[53-54]</sup>。

需要注意的是, 肠道屏障作为机械屏障可由于内脏缺氧和随后的再灌注造成损伤, 诱发结肠肠漏; 而剧烈和长时间的运动与不同程度的内脏低灌注、缺血以及随后的再灌注有关<sup>[55]</sup>, 症状包括恶心、腹泻和胃肠道出血等<sup>[51,56]</sup>。从肠道菌群角度来看, 这些现象可能与肠道通透性增加导致细菌及其有毒代谢产物进入体循环并激活全身炎症反应有关<sup>[57]</sup>。过度运动可能会破坏肠系膜氧化还原环境, 削弱抗氧化酶的活性<sup>[58]</sup>。肠道上皮屏障的破坏增加了 TLRs 介导的对肠道共生菌的识别<sup>[59]</sup>, 从而影响肠道菌群。研究显示, 半程马拉松比赛后, 业余运动员肠道屏障完整性受损, 肠道菌群功能发生了剧烈变化, 代谢组学表现出不同特征<sup>[60]</sup>。然而, 在长时间的剧烈运动后服用益生菌或益生元能减弱肠道菌群的不利变化, 缓解不良症状<sup>[57,61]</sup>。

因此, 科学合理的运动可以改善肠道炎症反应, 抑制肠道屏障损伤, 降低其通透性, 缓解肠道屏障功能障碍的发生和发展。

## 2.3 运动通过调节肠道菌群-免疫-神经途径改善AD炎症反应

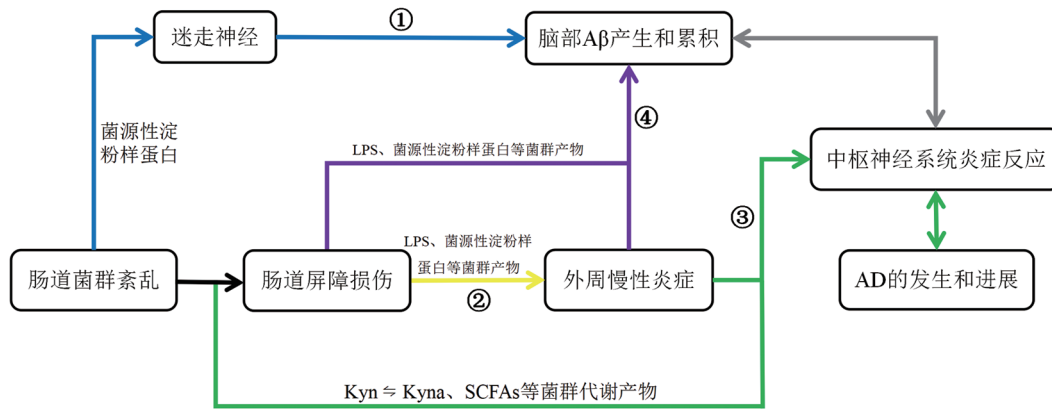
运动可通过调节肠道菌群-免疫-神经途径缓解脑内及外周炎症反应, 改善 AD 炎症病理<sup>[62]</sup>。首先, 运动通过调节肠道菌群代谢产物犬尿氨酸 (kynurenine, Kyn) 改善脑部和外周的慢性炎症反应。研究发现, AD 小鼠脑中存在 Kyn-Quin 途径的过度激活<sup>[63]</sup>。脑部 60% 的 Kyn 经 BBB 进入脑部, 由小

胶质细胞代谢产生具有神经毒性的喹啉酸 (quinolinic acid, Quin), 而 AD 脑部浸润的巨噬细胞代谢 Kyn 产生 Quin 的能力是小胶质细胞的 20 倍<sup>[64]</sup>。Kyn 另一次级代谢产物犬尿喹啉酸 (kynurenic acid, Kyna) 是 GPR35 的配体<sup>[65]</sup>。Kyna-GPR35 相互作用不仅促进单核细胞的变形和迁移, 还可抑制 LPS 引起的单核细胞和巨噬细胞诱导的炎症反应, 并控制恒定自然杀伤 T 细胞 (invariant nature killer T, iNKT) 细胞因子的释放<sup>[66]</sup>。同时, Kyna 可以激活免疫细胞的芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR), 促进免疫耐受<sup>[67]</sup>。8 周自主跑轮运动可以通过激活骨骼肌提高过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$ 1 (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ 1, PGC-1 $\alpha$ 1) 含量, 以此增加犬尿氨酸氨基转移酶 (kynurenine amino transferase, KAT) 基因的表达, 促进 Kyn-Kyna 转化<sup>[68]</sup>, 从而拮抗 Kyn-Quin 途径, 抑制 Kyn 的累积。因此, 运动可通过调节 Kyn 的转化和清除改善 AD 脑部炎症反应。短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 是肠道菌群最主要的代谢产物之一。其中, 乙酸是小胶质细胞成熟和维持其代谢稳态, 调节神经退行性病变过程中小胶质细胞吞噬功能所必需的。无菌小鼠或较低的肠道菌群多样性均能导致小胶质细胞发育缺陷, 造成中枢神经系统固有免疫反应受损<sup>[69]</sup>。然而, 2021 年, Colombo 等<sup>[70]</sup>发现, 乙酸亦通过抑制小胶质细胞激活从而降低其对 A $\beta$  的吞噬清除, 加剧 AD 早期的 A $\beta$  病理。丁酸作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂具有抗炎功效, 而 AD 小鼠肠道丁酸生产菌群的丰度显著降低<sup>[44]</sup>。运动可有效调节肠道菌群代谢, 改善 SCFAs 水平。研究发现, 6 周的自主跑轮运动可有效提高小鼠肠道内丁酸/乙酸的比值<sup>[71]</sup>。相较于久坐人群, 职业橄榄球运动员粪便中乙酸和丁酸等 SCFAs 均显著升高<sup>[72]</sup>。有趣的是, 有氧运动与抗阻运动联合干预的大鼠粪便中乙酸水平降低, 丁酸无显著变化<sup>[73]</sup>; 而力竭运动大鼠肠道内乙酸比例降低, 丁酸比例升高<sup>[74]</sup>。由此可见, 不同运动强度与运动方式对 SCFAs 的调节具有不同效益。作为代谢调节因子的乙酸随运动强度的提高、能量消耗的不断增加, 呈现出先补偿性升高、后消耗性降低的抛物线趋势, 而丁酸水平则保持稳定或升高。这可能是科学合理的运动既可以抑制脑部炎症反应, 促进小胶质细胞对 A $\beta$  的吞噬清除, 又不会影响小胶质细胞发育成熟的原因。然而, 由于相关研究鲜有报道, 因此需要更多、更为细致的研究进行

更为深入的验证和探究。此外，中等强度运动还可促进促炎性 M1 型小胶质细胞向抑炎性 M2 型小胶质细胞的转化，减少 M1 型小胶质细胞比例，改善脑部炎症反应 [75-76]。

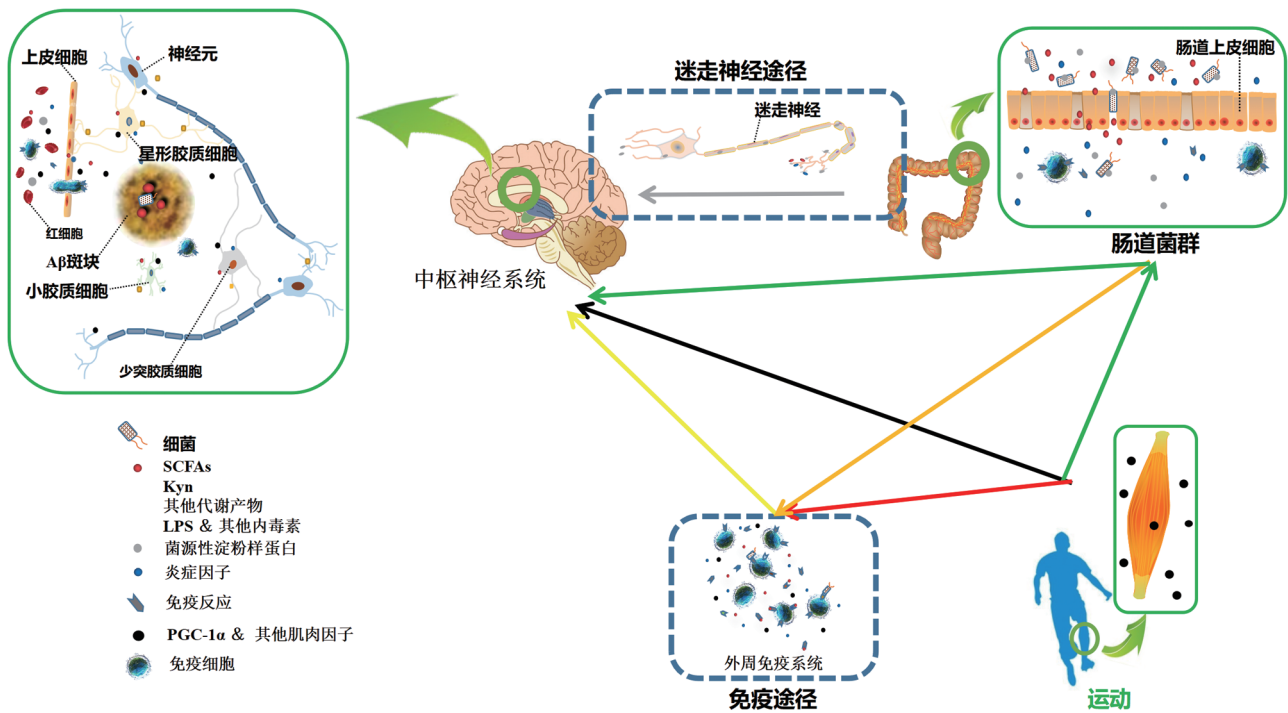
其次，运动可以通过影响免疫反应调节肠道菌群结构。与安静组小鼠相比，进行长期中等强度运

动的小鼠肠道中观察到 IgA 水平升高，TGF-β、IL-6、TNF-α、IL-4 和 IL-10 基因表达上调，IL-2 基因表达下调，B 细胞和 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量减少。运动引起的肠内 IgA 水平升高可增强运动小鼠机体免疫功能，提高对肠道病原体感染的抵抗和对共生菌群的区分以及对其定植的保护，改善菌群结构 [77-78]。



①菌源性淀粉样蛋白通过迷走神经进入脑部；② LPS及其他肠道菌群代谢产物易位，外溢至外周循环诱发外周炎症反应；③ Kyn、SCFAs等肠道菌群代谢产物与外周慢性炎症反应共同介导脑部炎症反应；④ LPS、菌源性淀粉样蛋白以及其他肠道菌群代谢产物与外周慢性炎症反应共同促进脑部Aβ的产生和积聚。

图1 “肠道菌群-肠-脑轴”免疫途径介导肠道菌群紊乱诱发AD病理



①运动通过调节肠道菌群结构，改善菌源性淀粉样蛋白介导的脑部Aβ累积(→&→)。②运动通过调节肠道菌群结构、增强肠道屏障功能、降低肠漏等方式，间接改善外周炎症反应(→&→)；同时通过直接调节外周免疫抑制外周炎症反应(→)，进而多靶点改善外周炎症反应诱导的脑部炎症反应(→)。③运动通过调节小胶质细胞的激活数量和类型以及肠道菌群代谢产物，直接或间接改善脑部炎症反应(→&→)。

图2 基于“肠道菌群-肠-脑轴”探讨运动通过免疫途径改善肠道菌群诱导AD炎症病理的机制

运动还可通过独立于肠道菌群的免疫途径降低外周炎症反应水平。运动可有效促进肌肉 PGC-1 $\alpha$  的表达, 抑制外周 NF- $\kappa$ B 活性<sup>[79]</sup>; 同时激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 减少 TNF- $\alpha$  释放, 改善外周炎症反应<sup>[80]</sup>。Lowder 等<sup>[81]</sup> 报道, 中等强度跑台运动可以促使 Th1/Th2 平衡向 Th2 抗炎反应转化, 上调 IL-10 和 IL-4 的表达, 促进 IL-1、TNF- $\alpha$  和干扰素  $\gamma$  的下调, 提高大鼠免疫力。

在探究运动调节整个肠道菌群-肠-脑轴免疫途径的研究中, 12 周中等强度跑台运动可有效提高大鼠肠道菌群  $\alpha$  多样性, 增加有益菌群的富集, 改善肠道屏障通透性, 抑制肠道炎症, 逆转肠道病理, 并有效减少脑部活化小胶质细胞数量, 降低脑部炎症反应<sup>[82]</sup>。综上所述, 运动可分别从肠道菌群、脑部和外周三个方面, 通过改善肠道菌群结构及其代谢产物, 并以依赖或独立于肠道菌群的不同免疫途径, 提高机体免疫功能, 抑制肠道菌群紊乱诱发的脑部/外周炎症反应, 改善 AD 炎症病理的发生和进展。

### 3 总结与展望

肠道菌群-肠-脑轴免疫途径在 AD 的发生和进展中具有重要地位, 失调的肠道菌群及其产物通过肠-脑轴 Cross-seeding 增加 AD 脑部 A $\beta$  的产生和沉积, 损害肠道屏障的结构和通透性, 诱发脑部和外周炎症反应, 加剧 AD 病理(图 1)。科学合理的运动则作为多靶点、伤害少、易实施的干预手段通过改善 AD 肠道菌群结构及其代谢物, 直接或间接调节肠道菌群-肠-脑轴免疫途径, 对肠道菌群介导的 A $\beta$  和炎症病理具有重要的改善作用(图 2)。

然而, 在运动调节肠道菌群-肠-脑轴免疫途径诱导的 AD 炎症病理的研究中, 依然存在相关研究较少、机制不明等问题。如: (1) 对运动敏感的肠道菌群有哪些, 其对 AD 有哪些具体影响; (2) 运动可通过哪些具体的分子途径影响哪些具体的作为中介因素的肠道菌群是未来进一步探究的重要方向; (3) 不同的运动方式和运动强度结果不同, 是否可以在更多的实验探究中根据方式和剂量等因素总结归纳出适合不同 AD 病程的运动处方。以上问题的明确将不仅有助于阐明运动预防、改善 AD 炎症病理的具体生物学机制, 还可以在炎症病理等方面为 AD 的预防、临床治疗和药物开发提供新的思路和视角。

### [参 考 文 献]

- [1] Boyko AA, Troyanova NI, Kovalenko EI, et al. Similarity and differences in inflammation-related characteristics of the peripheral immune system of patients with Parkinson's and Alzheimer's diseases. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 2633
- [2] Komuro Y, Oyama K, Hu L, et al. Relationship between cognitive dysfunction and systemic metabolic disorders in elderly: dementia might be a systematic disease. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232: 91-7
- [3] Zheng X, Zhang X, Kang A, et al. Thinking outside the brain for cognitive improvement: is peripheral immunomodulation on the way? *Neuropharmacology*, 2015, 96: 94-104
- [4] Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*, 2009, 136: 65-80
- [5] Wang HX, Wang Y. Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129: 2373-80
- [6] Jiang C, Li G, Huang P, et al. The gut microbiota and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58: 1-15
- [7] Wang G, Zhou H, Luo L, et al. Voluntary wheel running is capable of improving cognitive function only in the young but not the middle-aged male APPSwe/PS1De9 mice. *Neurochem Int*, 2021, 145: 105010
- [8] Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Reduction of A $\beta$  amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep*, 2017, 7: 41802
- [9] Hung CC, Chang CC, Huang CW, et al. Gut microbiota in patients with Alzheimer's disease spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14: 477-96
- [10] Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease. *J Neurogastroenterol*, 2019, 25: 48-60
- [11] Friedland RP. Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45: 349-62
- [12] Chen SG, Stribinskis V, Rane MJ, et al. Exposure to the functional bacterial amyloid protein curli enhances  $\alpha$ -synuclein aggregation in aged Fischer 344 rats and *Caenorhabditis elegans*. *Sci Rep*, 2016, 6: 34477
- [13] Lundmark K, Westermark GT, Olsen A, et al. Protein fibrils in nature can enhance amyloid protein A amyloidosis in mice: cross-seeding as a disease mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 6098-102
- [14] Eisele YS, Obermüller U, Heilbronner G, et al. Peripherally applied A $\beta$ -containing inoculates induce cerebral-amyloidosis. *Science*, 2010, 330: 980-2
- [15] Espargaró A, Busquets MA, Estelrich J, et al. Key points concerning amyloid infectivity and prion-like neuronal invasion. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 29
- [16] Tse JKY. Gut microbiota, nitric oxide, and microglia as prerequisites for neurodegenerative disorders. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8: 1438-47
- [17] Sun Y, Sommerville NR, Liu JYH, et al. Intra-gastrointestinal amyloid- $\beta$ 1-42 oligomers perturb enteric function and induce Alzheimer's disease pathology. *J Physiol*, 2020, 598: 4209-23

- [18] Abbott A. Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease? *Nature*, 2020, 587: 22-5
- [19] Wang C, Klechikov AG, Gharibyan AL, et al. The role of pro-inflammatory S100A9 in Alzheimer's disease amyloid-neuroinflammatory cascade. *Acta Neuropathol*, 2014, 127: 507-22
- [20] Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci*, 2016, 59: 1006-23
- [21] Wen J, Ding Y, Wang L, et al. Gut microbiome improves postoperative cognitive function by decreasing permeability of the blood-brain barrier in aged mice. *Brain Res Bull*, 2020, 164: 249-56
- [22] 赵启跃, 姚遥, 郑萍, 等. 黄芩甲苷对阿尔茨海默症小鼠脑内氧化应激和NADPH氧化酶蛋白表达的影响. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40: 1241-4
- [23] Zhan X, Stamova B, Jin L, et al. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology*, 2016, 87: 2324-32
- [24] 秦环龙, 高志光. 肠上皮细胞紧密连接在肠屏障中的作用研究进展. *世界华人消化杂志*, 2005, 13: 21-5
- [25] Zhang C, Liu Y, Gilthorpe J, et al. MRP14 (S100A9) protein interacts with Alzheimer  $\beta$ -amyloid peptide and induces its fibrillization. *PLoS One*, 2012, 7: e32953
- [26] Leblhuber F, Geisler S, Steiner K, et al. Elevated fecal calprotectin in patients with Alzheimer's dementia indicates leaky gut. *J Neural Transm*, 2015, 122: 1319-22
- [27] Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 2016, 165: 1332-45
- [28] Kamada N, Seo SU, Chen GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 321-35
- [29] Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 411-20
- [30] Choi VM, Herrou J, Hecht AL, et al. Activation of *Bacteroides fragilis* toxin by a novel bacterial protease contributes to anaerobic sepsis in mice. *Nat Med*, 2016, 22: 563-7
- [31] 张国荣, 刘海鸿, 陶柯衡, 等. 肠道菌群与糖尿病的研究进展. *中国微生态学杂志*, 2018, 30: 121-4
- [32] König J, Wells J, Cani PD, et al. Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin Transl Gastroen*, 2016, 7: e196
- [33] Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: 9066-71
- [34] Bischoff SC, Barbara G, Buurman W, et al. Intestinal permeability-a new target for disease prevention and therapy. *Bmc Gastroenterol*, 2014, 14: 189
- [35] Fox M, Knorr DA, Haptonstall KM. Alzheimer's disease and symbiotic microbiota: an evolutionary medicine perspective. *Ann N Y Acad Sci*, 2019, 1449: 3-24
- [36] Rojas-Gutierrez E, Muñoz-Arenas G, Treviño S, et al. Alzheimer's disease and metabolic syndrome: a link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration. *Synapse*, 2017, 71: e21990
- [37] Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 965-77
- [38] Wu S, Cao Z, Chang K, et al. Intestinal microbial dysbiosis aggravates the progression of Alzheimer's disease in *Drosophila*. *Nat Commun*, 2017, 8: 24
- [39] Block J. Alzheimer's disease might depend on enabling pathogens which do not necessarily cross the blood-brain barrier. *Med Hypotheses*, 2019, 125: 129-36
- [40] Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*, 2014, 6: 263ra158
- [41] 潘雨蓉, 姚新生. 肠道菌群定植与B淋巴细胞免疫的研究概况. *现代免疫学*, 2018, 38: 519-22
- [42] 梁艳, 吕康, 何标. 跑台运动对APP/PS1转基因小鼠海马区A $\beta$ 含量的影响. *中国老年学杂志*, 2019, 39: 5331-4
- [43] Rosa JM, Pazini FL, Camargo A, et al. Prophylactic effect of physical exercise on A $\beta$ 1-40-induced depressive-like behavior and gut dysfunction in mice. *Behav Brain Res*, 2020, 393: 112791
- [44] Abraham D, Feher J, Scuderi GL, et al. Exercise and probiotics attenuate the development of Alzheimer's disease in transgenic mice: role of microbiome. *Exp Gerontol*, 2019, 115: 122-31
- [45] 何标. 跑台运动对TgAPP/PS1小鼠A $\beta$ 跨血脑屏障转运清除的影响[D]. 上海: 华东师范大学, 2017
- [46] Cook MD, Allen JM, Pence BD, et al. Exercise and gut immune function: evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94: 158-63
- [47] Kasımay Ö, Güzel E, Gemici A, et al. Colitis-induced oxidative damage of the colon and skeletal muscle is ameliorated by regular exercise in rats: the anxiolytic role of exercise. *Exp Physiol*, 2006, 91: 897-906
- [48] Cook MD, Martin SA, Williams C, et al. Forced treadmill exercise training exacerbates inflammation and causes mortality while voluntary wheel training is protective in a mouse model of colitis. *Brain Behav Immun*, 2013, 33: 46-56
- [49] Saxena A, Fletcher E, Larsen B, et al. Effect of exercise on chemically-induced colitis in adiponectin deficient mice. *J Inflamm (Lond)*, 2012, 9: 30
- [50] Bilski J, Mazur-Bialy AI, Brzozowski B, et al. Moderate exercise training attenuates the severity of experimental rodent colitis: the importance of crosstalk between adipose tissue and skeletal muscles. *Mediat Inflamm*, 2015, 2015: 1-12
- [51] Luo B, Xiang D, Nieman DC, et al. The effects of moderate exercise on chronic stress-induced intestinal barrier dysfunction and antimicrobial defense. *Brain Behav Immun*, 2014, 39: 99-106
- [52] Shin HE, Kwak SE, Zhang DD, et al. Effects of treadmill exercise on the regulation of tight junction proteins in aged mice. *Exp Gerontol*, 2020, 141: 111077
- [53] Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like



- peptide-1 secretion from L cells and  $\alpha$  cells. *Nat Med*, 2011, 17: 1481-9
- [54] Hoffman-Goetz L, Spagnuolo PA, Guan J. Repeated exercise in mice alters expression of IL-10 and TNF- $\alpha$  in intestinal lymphocytes. *Brain Behav Immun*, 2008, 22: 195-9
- [55] Peters HP, De Vries WR, Vanberge-Henegouwen GP, et al. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut*, 2001, 48: 435-9
- [56] Moses FM. Exercise-associated intestinal ischemia. *Curr Sports Med Rep*, 2005, 4: 91-5
- [57] Roberts J, Suckling C, Peedle G, et al. An exploratory investigation of endotoxin levels in novice long distance triathletes, and the effects of a multi-strain probiotic/prebiotic, antioxidant intervention. *Nutrients*, 2016, 8: 733
- [58] O'Sullivan O, Cronin O, Clarke SF, et al. Exercise and the microbiota. *Gut Microbes*, 2015, 6: 131-6
- [59] Goldszmid RS, Trinchieri G. The price of immunity. *Nat Immunol*, 2012, 13: 932-8
- [60] Zhao X, Zhang Z, Hu B, et al. Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise. *Front Microbiol*, 2018, 9:765
- [61] Chaves FM, Baptista IL, Simabuco FM, et al. High-intensity-exercise-induced intestinal damage is protected by fermented milk supplemented with whey protein, probiotic and pomegranate (*Punica granatum L.*). *Br J Nutr*, 2018, 119: 896-909
- [62] Gubert C, Kong G, Renoir T, et al. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*, 2020, 134: 104621
- [63] Wu W, Nicolazzo JA, Wen L, et al. Expression of tryptophan 2,3-dioxygenase and production of kynurenine pathway metabolites in triple transgenic mice and human Alzheimer's disease brain. *PLoS One*, 2013, 8: e59749
- [64] Guillemin GJ, Smythe G, Takikawa O, et al. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons. *Glia*, 2005, 49: 15-23
- [65] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*, 2018, 23: 716-24
- [66] Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*, 2017, 357: f9794
- [67] Dinatale BC, Murray IA, Schroeder JC, et al. Kynurenic acid is a potent endogenous aryl hydrocarbon receptor ligand that synergistically induces interleukin-6 in the presence of inflammatory signaling. *Toxicol Sci*, 2010, 115: 89-97
- [68] Agudelo LZ, Femenia T, Orhan F, et al. Skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell*, 2014, 159: 33-45
- [69] Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 965-77
- [70] Colombo AV, Sadler RK, Llovera G, et al. Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote A $\beta$  plaque deposition. *Elife*, 2021, 10: e59826
- [71] Allen JM, Mailing LJ, Cohrs J, et al. Exercise training-induced modification of the gut microbiota persists after microbiota colonization and attenuates the response to chemically-induced colitis in gnotobiotic mice. *Gut Microbes*, 2017, 9: 115-30
- [72] Barton W, Penney NC, Cronin O, et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*, 2018, 67: 625-33
- [73] Carbajo-Pescador S, Porras D, García-Mediavilla MV, et al. Beneficial effects of exercise on gut microbiota functionality and barrier integrity, and gut-liver crosstalk in an *in vivo* model of early obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Dis Model Mech*, 2019, 12: m39206
- [74] Zhang N, Mao X, Li RW, et al. Neogargarotetraose protects mice against intense exercise-induced fatigue damage by modulating gut microbial composition and function. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61: 1600585
- [75] Zhang X, He Q, Huang T, et al. Treadmill exercise decreases A $\beta$  deposition and counteracts cognitive decline in APP/PS1 mice, possibly via hippocampal microglia modifications. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 78
- [76] Xiong JY, Li SC, Sun YX, et al. Long-term treadmill exercise improves spatial memory of male APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> mice by regulation of BDNF expression and microglia activation. *Biol Sport*, 2015, 32: 295-300
- [77] Vilorio M, Lara-Padilla E, Campos-Rodríguez R, et al. Effect of moderate exercise on IgA levels and lymphocyte count in mouse intestine. *Immunol Communicat*, 2011, 40: 640-56
- [78] Macpherson AJ, Köller Y, McCoy KD. The bilateral responsiveness between intestinal microbes and IgA. *Trends Immunol*, 2015, 36: 460-70
- [79] 宋超, 张竞文, 薄海, 等. PGC-1 $\alpha$ 参与调节向心运动中骨骼肌白介素6的抗炎效应. *中国运动医学杂志*, 2015, 34: 329-33
- [80] Smits HH, Grünberg K, Derijk RH, et al. Cytokine release and its modulation by dexamethasone in whole blood following exercise. *Clin Exp Immunol*, 1998, 111: 463-8
- [81] Lowder T, Padgett DA, Woods JA. Moderate exercise early after influenza virus infection reduces the Th1 inflammatory response in lungs of mice. *Exerc Immunol Rev*, 2006, 12: 97-111
- [82] Xia WJ, Xu ML, Yu XJ, et al. Antihypertensive effects of exercise involve reshaping of gut microbiota and improvement of gut-brain axis in spontaneously hypertensive rat. *Gut Microbes*, 2021, 13: 1-24